

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-081299- -00000-0000

Fecha 2007-08-09 16 12 10 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTLIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 145

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

235

16 OCT / 2007

① SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
② SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia. Lugar de Constitución: Suecia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>	
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BRIMERT, Thomas; LAWITZ, Karolina; LÖNN, Hans; NIKITIDIS, Antonios; RAY, Asim, Kumar y SANDMARK, Jenny. Dirección: AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund. Nacionalidad o Domicilio: Suecia.		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE2006/000328</u> Fecha: <u>14/03/06</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/098684 A1</u> Fecha: <u>21/09/06</u>			
⑥ Título (54) "DERIVADOS DE 2-PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA ELASTASA NEUTROFILA"			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/4412 y C07D 213/82</u>			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen SE	(32) Fecha 16/03/05	(31) Número de Solicitud 0500604-4
⑨ Comprobante de Pago No. <u>07- 58.755</u> Fecha: <u>19-07-07</u>			

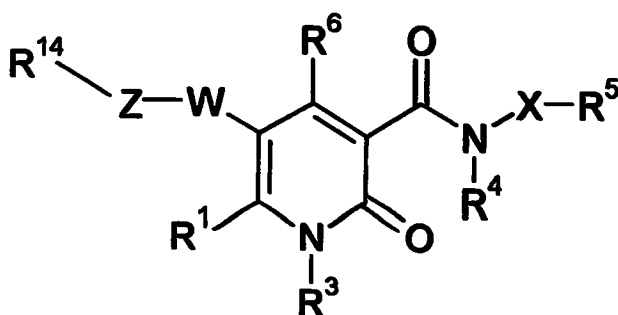
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: _____

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 58,755
: JULIO 19 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-081299- -00000-0000

Fecha 2007-08-09 16:12:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 145

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55092745	19/07/2007	10,960,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDADA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

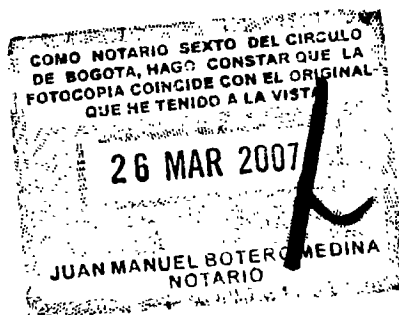
Certificación Notarial

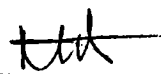
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

5

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

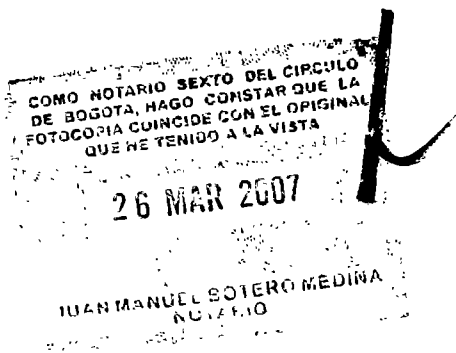
Este documento público

2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello 10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina E.M. Fitzgerald
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

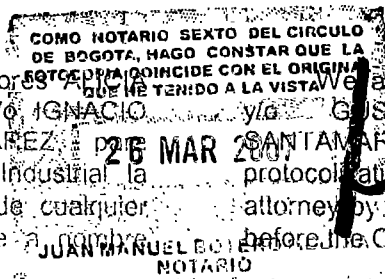
nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications, to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.



We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

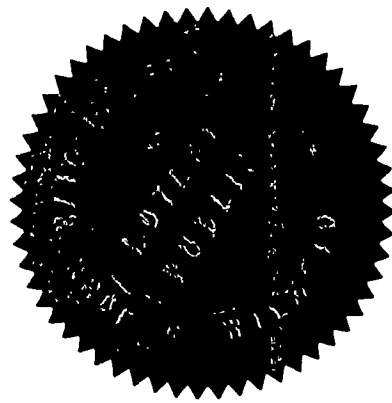
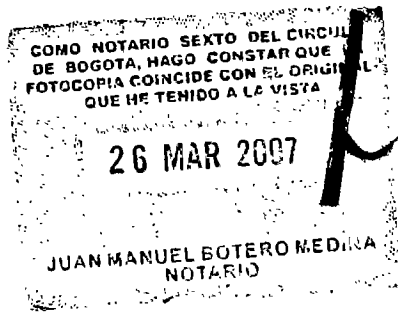
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hseng
Notary Public
Wilkesbarre
Pennsylvania
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Ekserdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G479981

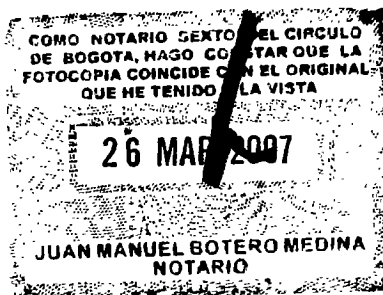
9. Stamp.
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



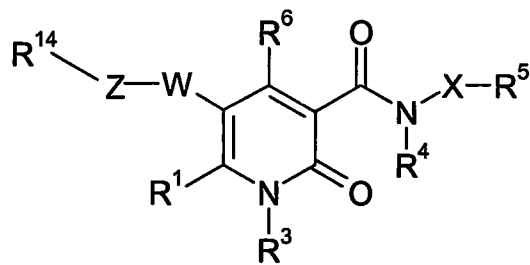
Refused 10-11
Tajal

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 31/4412 y C07D 213/82	
(22) Fecha de solicitud: 09-08-07		(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 0500604-4	(32) Fecha 16-03-05	(33) País SE
		(72) Inventor(es) BRIMERT, Thomas; LAWITZ, Karolina; LÖNN, Hans; NIKITIDIS, Antonios; RAY, Asim, Kumar y SANDMARK, Jenny.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 16-10-07		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 21/09/06
	Fecha de presentación de la solicitud: 14/03/06		N° publicación: WO 2006/098684 A1
	No. de solicitud PCT/SE2006/000328		
(54) Titulo: "DERIVADOS DE 2-PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA ELASTASA NEUTROFILA"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de formula (I)



(I)

en donde

R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

W representa S(O)_m en donde m representa un entero 0, 1 o 2;

Z representa un enlace sencillo, -CH₂- o -NR²⁵-;

R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno u OH o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ y un sistema de anillo de 3 a 10 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre; estando cada grupo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de fenilo, alcóxicarbonilo C₁-C₆, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido por uno o más átomos de F, alcoxi C₁-C₃ sustituido por uno o más átomos de F, NR¹²R¹³, C≡CR³⁰, CONR³¹R³², CHO, C₂-C₄ alcanóilo, S(O)_pR³³ y OSO₂R³⁴;

R¹² y R¹³ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo o alcanóilo C₂-C₆; o el grupo-NR¹²R¹³ junto representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR²⁶;

R³⁰ representa H, alquilo C₁-C₃, Si(CH₃)₃ o fenilo;

R³³ y R³⁴ representan independientemente H o alquilo C₁-C₃; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de F;

R⁶ representa H o F;

R³ representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, nitro, metilcarbonilo, NR³⁵R³⁶, alquilo C₁-C₃ sustituido por uno o más átomos de F o alcoxi C₁-C₃ sustituido por uno o más átomos de F;

R³⁵ y R³⁶ representan independientemente H o alquilo C₁-C₃; estando dicho alquilo opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o más átomos de F;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de fluoro, hidroxilo y alcoxi C₁-C₆;

X representa un enlace sencillo, O, NR²⁴ o un grupo -alquileo C₁-C₆-Y-, en donde Y representa un enlace sencillo, átomo de oxígeno, NR²⁴ o S(O)_w; y estando dicho alquileo opcionalmente adicionalmente sustituido por OH, halógeno, CN, NR³⁷R³⁸, alcoxi C₁-C₃, CONR³⁹R⁴⁰, SO₂R⁴¹ y SO₂NR⁴²R⁴³;

o **R⁴** y **X** están unidos juntos de forma que el grupo -NR⁴X junto representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR⁴⁴; estando dicho anillo opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₆ o NR⁴⁵R⁴⁶; estando dicho alquilo opcionalmente adicionalmente sustituido por OH;

ya sea **R⁵** representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de

- i) fenoxi,
- ii) fenilo,
- iii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- iv) un anillo hidrocarbilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, o
- v) un anillo de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de oxígeno, S(O)_t y NR²⁰, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo,

o **R⁵** representa un sistema de anillo bicíclico en el cual los dos anillos son seleccionados independientemente de los sistemas de anillo monocíclicos definidos en ii), iii), iv) y v) anteriores, en donde los dos anillos están fusionados juntos, unidos directamente uno al otro o están separados uno del otro por un grupo enlazante seleccionado de oxígeno, S(O)_t o alquileo C₁-C₆ que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos internos o terminales seleccionados de oxígeno, azufre y NR²⁷ y que están opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo y alcoxi C₁-C₆,

estando el sistema de anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de oxígeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, NR⁴⁷R⁴⁸, NO₂, OSO₂R⁴⁹, CO₂R⁵⁰, C(=NH)NH₂, C(O)NR⁵¹R⁵², C(S)NR⁵³R⁵⁴, SC(=NH)NH₂, NR⁵⁵C(=NH)NH₂, S(O)_vR²¹, SO₂NR⁵⁶R⁵⁷, C₁-C₃ alcoxi sustituido por uno o más átomos de F y alquilo C₁-C₃ sustituido por SO₂R⁵⁸ o por uno o más átomos de F; estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente adicionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ y -C(O)NR²²R²³;

o **R⁵** también puede representar H;

R²⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ o alcoxicarbonilo C₁-C₆;

R²¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; estando dicho grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, alcoxi C₁-C₃ y CONR⁵⁹R⁶⁰;

R³⁷ y R³⁸ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo o alcanilo C₂-C₆;

R⁴⁷ y R⁴⁸ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo, alcanilo C₂-C₆, S(O)_qR⁶¹ o SO₂NR⁶²R⁶³; estando dicho grupo alquilo opcionalmente adicionalmente sustituido por halógeno, CN, alcoxi C₁-C₄ o CONR⁶⁴R⁶⁵;

R⁴¹ y R⁶¹ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;

p es 0, 1 o 2;
q es 0, 1 o 2;
r es 0, 1 o 2;
t es 0, 1 o 2;
w es 0, 1 o 2;
v es 0, 1 o 2;

R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³¹, R³², R³⁹, R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶², R⁶³, R⁶⁴ y R⁶⁵ cada uno representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 102161-1.WO	PARA FUTURAS ACCIONES ver (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/SE2006/000328	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 14 de Marzo de 2006	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 16 de Marzo de 2005
Solicitante AstraZeneca AB et al		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

☐ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional en ----- el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☒ **Clertas reivindicaciones no pudleron localizarse** (Ver Casilla II).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Casilla III).

4. Respecto al **título**,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

Derivados de 2-piridina como inhibidores de la elastasa neutrofila

5. Respecto al **resumen**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los **dibujos**,

a. La figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo sugirió la Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/000328

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 14-16

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Las reivindicaciones 14-16 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia, así como también de diagnóstico
.... /

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante y, si es el caso, el pago de un derecho de protesta.

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante pero el derecho de protesta que aplica no fue pagado dentro del límite de tiempo especificado en la invitación.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estaba acompañado de ninguna protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/000328

A. CLASIFICACION DE MATERIA		
IPC: ver hoja extra		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC: C07D, A61K, A61P		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
SE, DK, FI, NO clases como arriba		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-INTERNO, WPI DATO, PAJ		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 2004043924 A1 (ASTRAZENECA AB), 27 de Mayo de 2004 (27.05.2004) -----	1-16
A	WO 2005021509 A1 (ASTRAZENECA) 10 de Marzo de 2005 (10.03.2005) -----	1-16
A	WO 2004020410 A2 (BAYER HEALTHCARE AG), 11 de Marzo de 2004 (11.03.2004) -----	1-16
A	EP 1357111 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 29 de Octubre de 2003 (29.10.2003) -----	1-16
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.		
☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
19 de Junio de 2006	21-06-2006	
Nombre y dirección de correo de ISA	Funcionario autorizado	
Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Eva Johansson/MP	
	Teléfono No. +46 8 782 25 00	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE2006/000328

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, A	WO 2005026123 A1 (ASTRAZENECA AB), 24 de Marzo de 2005 (24.03.2005) -----	1-16
P, A	WO 2005026124 A1 (ASTRAZENECA AB), 24 de Marzo de 2005 (24.03.2005) ----- -----	1-16

Forma PCT/ISA/210 (continuación de la hoja segunda) (Abril 2005)

Clasificación internacional de patentes (IPC)**C07D 213/82** (2006.01)**A61K 31/4412** (2006.01)**A61K 31/4427** (2006.01)**A61K 31/444** (2006.01)**A61P 11/00** (2006.01)**A61P 11/06** (2006.01)**A61K P 29/00** (2006.01)**C07D 213/83** (2006.01)**C07D 401/12** (2006.01)**C07D 409/12** (2006.01)**C07D 413/12** (2006.01)**Descargue sus documentos de patentes en www.prv.se**

Pueden descargarse los documentos de patente citados en www.prv.se siguiendo los enlaces:

- en búsquedas/inglés y servicios de consejería/documentos citados (servicio en inglés), ó
- e-tjänster/anförda document (servicio en sueco)

Utilice el número de solicitud como nombre de usuario.

La contraseña es **GKZTXWXADF**

Pueden ordenarse las copias en papel a un costo de 50 SEK por copia a partir de PRV InterPat (número de teléfono 08-782 28 85).

La literatura citada, si la hay, será adjuntada en forma de papel.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes 04/03/2006

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/000328

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004043924 A1 27/05/2004	AU 2003276802 A 00/00/0000		
	BR 0316081 A 27/09/2005		
	CA 2504766 A 27/05/2004		
	CN 1711243 A 21/12/2005		
	EP 1562902 A,B 17/08/2005		
	JP 2006513261 T 20/04/2006		
	MX PA05004818 A 22/07/2005		
	NO 20052818 A 11/07/2005		
	RU 2005113168 A 20/01/2006		
	SE 0203348 D 00/00/0000		
	US 20060035938 A 16/02/2006		
	AU 2003210096 A 22/09/2003		
	EP 1483813 A 08/12/2004		
	JP 2005520328 T 07/07/2005		
	SE 0300388 D 00/00/0000		
	US 20050202679 A 15/09/2005		
	SE 0302120 D 00/00/0000		
WO 2005021509 A1 10/03/2005	SE 0302323 D 00/00/0000		
WO 2004020410 A2 11/03/2004	AU 2003293356 A 19/03/2004		
	CA 2496815 A 11/03/2004		
	EP 1554246 A 20/07/2005		
	GB 0219894 D 00/00/0000		
	GB 0221143 D 00/00/0000		
	JP 2006503820 T 02/02/2006		
	US 20060100207 A 11/05/2006		
EP 1357111 A1 29/10/2003	BR 0116539 A 23/09/2003		
	CA 2433158 A 11/07/2002		
	US 6977266 B 20/12/2005		
	US 20060052411 A 09/03/2006		
	CN 1492856 A 28/04/2004		
	WO 02053543 A 11/07/2002		
WO 2005026123 A1 24/03/2005	AU 2004272484 A 24/03/2005		
	NO 20061660 A 11/04/2006		
	SE 0302486 D 00/00/0000		
WO 2005026124 A1 24/03/2005	AU 2004272485 A 24/03/2005		
	NO 20061700 A 18/04/2006		
	SE 0302487 D 00/00/0000		

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

CODE	DATE	NTD
ANKOM 22 JUN 2006		GIPS
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

Applicant's or agent's file reference 102161-1 WO	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/SE2006/000328	International filing date (day/month/year) 14 March 2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16 March 2005
Applicant AstraZeneca AB et al		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant.
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

2-pyridine derivatives as inhibitors of neutrophil elastase.

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000328

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14 - 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14-16 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2006/000328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004043924 A1 (ASTRAZENECA AB), 27 May 2004 (27.05.2004) --	1-16
A	WO 2005021509 A1 (ASTRAZENECA), 10 March 2005 (10.03.2005) --	1-16
A	WO 2004020410 A2 (BAYER HEALTHCARE AG), 11 March 2004 (11.03.2004) --	1-16
A	EP 1357111 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 29 October 2003 (29.10.2003) --	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 2006

Date of mailing of the international search report

21-06-2006

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson/MP

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2006/000328

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2005026123 A1 (ASTRAZENECA AB), 24 March 2005 (24.03.2005) --	1-16
P,A	WO 2005026124 A1 (ASTRAZENECA AB), 24 March 2005 (24.03.2005) -- -----	1-16

International patent classification (IPC)

C07D 213/82 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 213/83 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **GKZTXWADF**

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000328

WO	2004043924	A1	27/05/2004	AU	2003276802	A	00/00/0000
				BR	0316081	A	27/09/2005
				CA	2504766	A	27/05/2004
				CN	1711243	A	21/12/2005
				EP	1562902	A,B	17/08/2005
				JP	2006513261	T	20/04/2006
				MX	PA05004818	A	22/07/2005
				NO	20052818	A	11/07/2005
				RU	2005113168	A	20/01/2006
				SE	0203348	D	00/00/0000
				US	20060035938	A	16/02/2006
				AU	2003210096	A	22/09/2003
				EP	1483813	A	08/12/2004
				JP	2005520328	T	07/07/2005
				SE	0300388	D	00/00/0000
				US	20050202679	A	15/09/2005
				SE	0302120	D	00/00/0000
WO	2005021509	A1	10/03/2005	SE	0302323	D	00/00/0000
WO	2004020410	A2	11/03/2004	AU	2003293356	A	19/03/2004
				CA	2496815	A	11/03/2004
				EP	1554246	A	20/07/2005
				GB	0219894	D	00/00/0000
				GB	0221143	D	00/00/0000
				JP	2006503820	T	02/02/2006
				US	20060100207	A	11/05/2006
EP	1357111	A1	29/10/2003	BR	0116539	A	23/09/2003
				CA	2433158	A	11/07/2002
				US	6977266	B	20/12/2005
				US	20060052411	A	09/03/2006
				CN	1492856	A	28/04/2004
				WO	02053543	A	11/07/2002
WO	2005026123	A1	24/03/2005	AU	2004272484	A	24/03/2005
				NO	20061660	A	11/04/2006
				SE	0302486	D	00/00/0000
WO	2005026124	A1	24/03/2005	AU	2004272485	A	24/03/2005
				NO	20061700	A	18/04/2006
				SE	0302487	D	00/00/0000

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
21 de Septiembre de 2006 (21.09.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/098684 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 213/82 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01) **C07D 213/83** (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(74) Agentes: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2006/000328

(22) Fecha de Registro Internacional: 14 de Marzo de 2006 (14.03.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(84) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional

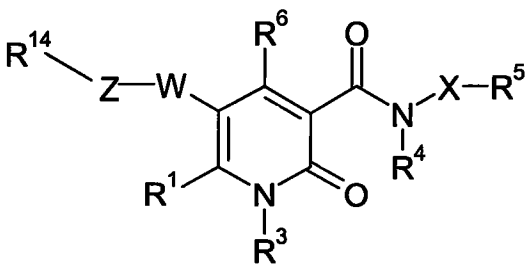
(30) Información de Prioridad:
0500604-4 16 de Marzo de 2005 (16.03.2005) SE

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE)

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): **BRIMERT, Thomas** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **LAWITZ, Karolina** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **LÖNN, Hans** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **NIKITIDIS, Antonios** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **RAY, Asim, Kumar** [IN/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **SANDMARK, Jenny** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).

(54) Título: "DERIVADOS DE 2-PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA ELASTASA NEUTROFILA"



(57) Resumen: La invención provee compuestos de formula en donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁴, X, W y Z son como se definieron en la descripción e isómeros ópticos, racematos y tautómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; junto con los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia. Los compuestos son inhibidores de la elastasa neutrófila humana.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 September 2006 (21.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/098684 A1

(51) International Patent Classification:

⊗ C07D 213/82 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
Ⓢ A61K 31/4412 (2006.01) C07D 213/83 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/SE2006/000328

(22) International Filing Date: 14 March 2006 (14.03.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0500604-4 16 March 2005 (16.03.2005) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BRIMERT, Thomas [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). LAWITZ, Karolina [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). LÖNN, Hans [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). NIKI-TIDIS, Antonios [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). RAY, Asim, Kumar [IN/SE];

AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). SAND-MARK, Jenny [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

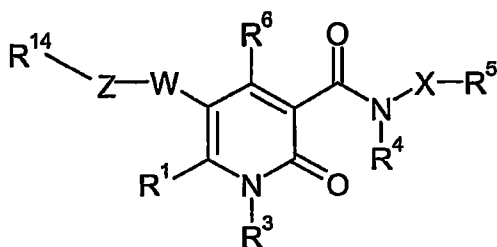
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS II 2-PYRIDINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF NEUTROPHIL ELASTASE.

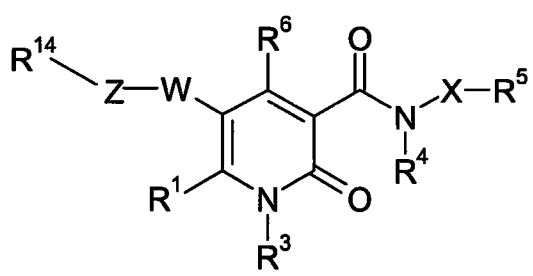


(57) Abstract: The invention provides compounds of formula wherein R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{14} , X, W and Z are as defined in the specification and optical isomers, racemates and tautomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof; together with processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy. The compounds are inhibitors of human neutrophil elastase.

WO 2006/098684 A1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I)



(I)

en donde

R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

W representa S(O)_m en donde m representa un entero 0, 1 o 2;

Z representa un enlace sencillo, -CH₂- o -NR²⁵-;

R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno u OH o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ y un sistema de anillo de 3 a 10 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre; estando cada grupo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de fenilo, alcóxicarbonilo C₁-C₆, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido por uno o más átomos de F, alcoxi C₁-C₃ sustituido por uno o más átomos de F, NR¹²R¹³, C≡CR³⁰, CONR³¹R³², CHO, C₂-C₄ alcanoilo, S(O)_pR³³ y OSO₂R³⁴;

R¹² y R¹³ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo o alcanoilo C₂-C₆; o el grupo-NR¹²R¹³ junto representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR²⁶;

R³⁰ representa H, alquilo C₁-C₃, Si(CH₃)₃ o fenilo;

R³³ y R³⁴ representan independientemente H o alquilo C₁-C₃; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de F;

R⁶ representa H o F;

R³ representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros
5 que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y
N; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente
seleccionado de halógeno, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, nitro,
metilcarbonilo, NR³⁵R³⁶, alquilo C₁-C₃ sustituido por uno o más átomos de F o
alcoxi C₁-C₃ sustituido por uno o más átomos de F;

10

R³⁵ y **R³⁶** representan independientemente H o alquilo C₁-C₃; estando dicho
alquilo opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o más átomos de F;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con al
15 menos un sustituyente seleccionado de fluoro, hidroxilo y alcoxi C₁-C₆;

X representa un enlace sencillo, O, NR²⁴ o un grupo -alquileo C₁-C₆-Y-,
en donde Y representa un enlace sencillo, átomo de oxígeno, NR²⁴ o S(O)_w; y
estando dicho alquileo opcionalmente adicionalmente sustituido por OH,
20 halógeno, CN, NR³⁷R³⁸, alcoxi C₁-C₃, CONR³⁹R⁴⁰, SO₂R⁴¹ y SO₂NR⁴²R⁴³;

o **R⁴** y **X** están unidos juntos de forma que el grupo -NR⁴**X** junto representa
un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un
heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR⁴⁴; estando dicho anillo
25 opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₆ o NR⁴⁵R⁴⁶; estando dicho alquilo
opcionalmente adicionalmente sustituido por OH;

ya sea **R⁵** representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de

- 30 i) fenoxi,
ii) fenilo,
iii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende al menos un
heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre,
iv) un anillo hidrocarbilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, o
35 v) un anillo de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que
comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de oxígeno,

$S(O)_r$ y NR^{20} , en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo,

o R^5 representa un sistema de anillo bicíclico en el cual los dos anillos son seleccionados independientemente de los sistemas de anillo monocíclicos definidos en ii), iii), iv) y v) anteriores, en donde los dos anillos están fusionados juntos, unidos directamente uno al otro o están separados uno del otro por un grupo enlazante seleccionado de oxígeno, $S(O)_t$ o alquileo C_1-C_6 que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos internos o terminales seleccionados de oxígeno, azufre y NR^{27} y que están opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo y alcoxi C_1-C_6 ,

estando el sistema de anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de oxígeno, CN, OH, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, $NR^{47}R^{48}$, NO_2 , OSO_2R^{49} , CO_2R^{50} , $C(=NH)NH_2$, $C(O)NR^{51}R^{52}$, $C(S)NR^{53}R^{54}$, $SC(=NH)NH_2$, $NR^{55}C(=NH)NH_2$, $S(O)_vR^{21}$, $SO_2NR^{56}R^{57}$, C_1-C_3 alcoxi sustituido por uno o más átomos de F y alquilo C_1-C_3 sustituido por SO_2R^{58} o por uno o más átomos de F; estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente adicionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 y $-C(O)NR^{22}R^{23}$;

o R^5 también puede representar H;

R^{20} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 o alcoxicarbonilo C_1-C_6 ;

R^{21} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 ; estando dicho grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, alcoxi C_1-C_3 y $CONR^{59}R^{60}$;

R^{37} y R^{38} representan independientemente H, alquilo C_1-C_6 , formilo o alcanilo C_2-C_6 ;

R^{47} y R^{48} representan independientemente H, alquilo C_1-C_6 , formilo, alcanilo C_2-C_6 , $S(O)_qR^{61}$ o $SO_2NR^{62}R^{63}$; estando dicho grupo alquilo

opcionalmente adicionalmente sustituido por halógeno, CN, alcoxi C₁-C₄ o CONR⁶⁴R⁶⁵;

R⁴¹ y R⁶¹ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

t es 0, 1 o 2;

w es 0, 1 o 2;

v es 0, 1 o 2;

R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³¹, R³², R³⁹, R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶², R⁶³, R⁶⁴ y R⁶⁵ cada uno representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R¹⁴ representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de CN, F, Cl, Br, CF₃, NO₂ y C≡CH.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, en donde Z representa un enlace sencillo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde R³ representa un grupo fenilo sustituido con un sustituyente trifluorometilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁵ representa fenilo o piridinilo sustituido por -S(O)_vR²¹ en donde v representa el entero 2.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁵ representa H.

7. Un compuesto de formula (I) como se definió en la Reivindicación 1 seleccionado de:

- N*-ciclopropil-5-[(4-metoxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 2-oxo-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-bromofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 10 5-[(2,4-dimetoxibencil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N*-{[5-(ciclopropilsulfonil)piridin-2-il]metil}-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 6-metil-5-(metilsulfinil)-*N*-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N*-ciclopropil-5-[(3-metoxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 20 *N*-ciclopropil-5-[(2-metoxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(2-cianoetil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 30 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-ciclopropil-1-(3,5-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-*N*-{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 35 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-diclorofenil)-*N*-{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-diclorofenil)-*N*,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-6-metil-*N*-(2-morfolin-4-iletel)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-*N*,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 10 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N*-ciclopropil-5-[(4-hidroxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluoromethil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-*N*-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 20 1-(3-cianofenil)-5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-metoxietil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-clorofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-5-[(4-metilfenil)sulfinil]-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 30 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-5-[(4-nitrofenil)sulfinil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-5-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfinil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 35 5-[[4-(acetilamino)fenil]sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

- 5-[(4-etilfenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-fluorofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-1-(3-metilfenil)-*N*-[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-etil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-clorofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
- 10 dihidropiridin-3-carboxamida;
- N*-etil-5-[(4-fluorofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-fluorofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 5-[(4-bromofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-hidroxi-etil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(ciclopropilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-
- 20 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N*-metil-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N*-(cianometil)-5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-hidroxi-propil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-(2-morfolin-4-ilet)-2-oxo-1-[3-
- 30 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetilet)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 35 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-propil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-metoxipropil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 6-metil-5-(metilsulfonil)-*N*-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 2-oxo-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-(fenilsulfonil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfonil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
- 10 dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[[4-(acetilamino)fenil]sulfonil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-etilfenil)sulfonil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 5-[(4-cianofenil)sulfonil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfonil]-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N*-[(3-ciclopropilisoxazol-5-il)metil]-6-metil-5-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-
- 20 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(6-cianopiridin-3-il)sulfonil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-5-({4-[(trimetilsilil)ethinil]fenil}sulfinil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 5-[(4-etinilfenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-[[4-(feniletinil)fenil]sulfinil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-[(4-prop-1-in-1-ilfenil)sulfinil]-1-[3-
- 30 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(5-cianopiridin-2-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-({2-metil-5-(metilcarbamoil)-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-il}sulfinil)nicotinamida;
- 35 5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

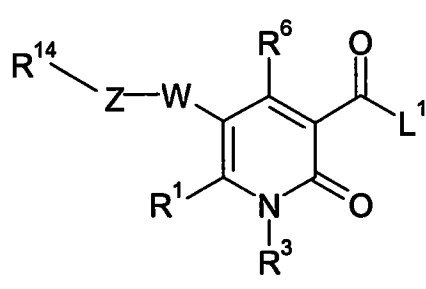
- 5-[(5-bromopiridin-2-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(5-cianopiridin-2-il)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 5-[(5-bromopirimidin-2-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(6-bromopiridazin-3-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(6-cianopiridin-3-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 10 5-[(5-ciano-2-tienil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-(1*H*-imidazol-2-ilsulfinil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 6-metil-5-[(metilamino)sulfonil]-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-(anilinosulfonil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-5-[[2-morfolin-4-ilet]amino]sulfonil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 20 5-[[2-cianoetil](metil)amino]sulfonil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-5-[[6-morfolin-4-ilpiridin-3-il]amino]sulfonil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-5-(morfolin-4-ilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-[(piridin-3-ilamino)sulfonil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- Ácido 2-metil-5-([4-(metilsulfonil)bencil]amino)carbonil]-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-sulfónico;
- 30 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-(feniltio)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 35 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-(fenilsulfonil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

- 6-metil-5-(metilsulfinil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-5-(metilsulfonil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 5-(bencilsulfinil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-(etilsulfinil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- Metil 3-({2-metil-5-({[4-(metilsulfonil)bencil]amino}carbonil)-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-il}sulfinil)propanoato;
- 10 5-(ciclohexilsulfinil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-(ciclopropilsulfonil)-N-[4-(ciclopropilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 Y sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió en la reivindicación 1, que comprende,

20

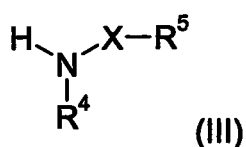
(a) la reacción de un compuesto de formula (II)



(II)

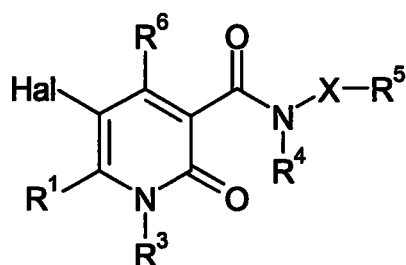
25 en donde L¹ representa un grupo saliente (tal como halógeno o hidroxilo) y R¹, R³, R⁶, R¹⁴, W y Z son como se definieron en la formula (I),

con un compuesto de formula



en donde X, R⁴ y R⁵ son como se definieron en la formula (I); o

- 5 (b) cuando W representa –S– y Z representa un enlace sencillo o –CH₂–, la reacción de un compuesto de formula (IV)



(IV)

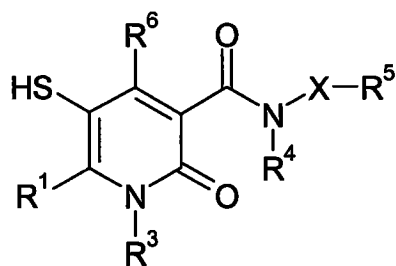
- 10 en donde Hal representa un átomo de halógeno y X, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron en la formula (I),

con un nucleófilo R¹⁴–Z–S–M en donde R¹⁴ y Z son como se definieron en la formula (I) y M representa un grupo organo-estaño o ácido organo borónico; o

- 15 (c) cuando W representa –S– y Z representa un enlace sencillo o –CH₂–, la reacción de un compuesto de formula (IV) en donde Hal representa un átomo de halógeno y X, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron en la formula (I),

- 20 con un tiol R¹⁴–Z–S–H en donde R¹⁴ y Z son como se definieron en la formula (I) en la presencia de una sal de cobre (I); o

(d) cuando W representa –S– y Z representa un enlace sencillo o –CH₂–, la reacción de un compuesto de formula (V)



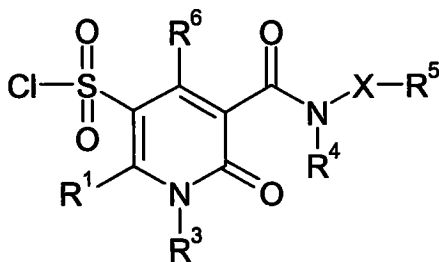
(V)

en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron en la formula (I),

- 5 con un electrófilo R¹⁴-Z-L² en donde L² representa un grupo saliente tal como halógeno y R¹⁴ y Z son como se definieron en la formula (I); o

(e) cuando W representa -SO₂- y Z representa -NR²⁵-, la reacción de un compuesto de formula (VI)

10



(VI)

en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron en la formula (I),

- 15 con una amina R¹⁴-NHR²⁵ en donde R¹⁴ y R²⁵ son como se definieron en la formula (I); o

- (f) cuando W representa un grupo sulfinilo (-S(O) -) o un grupo sulfonilo (-S(O)₂-), oxidar el compuesto correspondiente, en donde W representa un
20 grupo tio (-S -);

y opcionalmente después de (a), (b), (c), (d), (e) o (f) realizar uno o más de los siguientes:

- 25 • convertir el compuesto obtenido a un compuesto adicional de la invención

- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 9 que comprende mezclar un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en terapia.

12. Uso de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones humanas en las cuales la modulación de la elastasa neutrófila es benéfica.

13. Uso de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), fibrosis quística, enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), hipertensión pulmonar, asma, rinitis, lesión por isquemia-reperfusión, artritis reumatoide, osteoartritis, cáncer, aterosclerosis o lesión de la mucosa gástrica.

14. Un método para tratar, o reducir el riesgo de una enfermedad o condición en la cual la inhibición de la actividad de la elastasa neutrófila es benéfica, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal

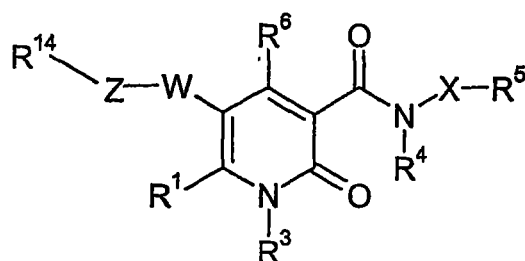
farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

5 15. Un método para tratar, o reducir el riesgo de una enfermedad o condición inflamatoria que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10 16. Un método de acuerdo con la Reivindicación 14 o Reivindicación 15, en donde la enfermedad o condición es síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), fibrosis quística, enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), hipertensión pulmonar, asma, rinitis, lesión por isquemia-reperfusión, artritis reumatoide, osteoartritis,
15 cáncer, aterosclerosis o lesión de la mucosa gástrica.

CLAIMS

1. A compound of formula (I)



(I)

wherein

R¹ represents hydrogen or C₁-C₆ alkyl;

W represents S(O)_m wherein m represents an integer 0, 1 or 2;

Z represents a single bond, -CH₂- or -NR²⁵-;

R¹⁴ represents a hydrogen atom or OH or a group selected from C₁-C₆ alkyl and a saturated or unsaturated 3- to 10-membered ring system optionally comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur; each group being optionally substituted with at least one substituent selected from phenyl, C₁-C₆ alkoxy, carbonyl, halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, CN, OH, NO₂, C₁-C₃ alkyl substituted by one or more F atoms, C₁-C₃ alkoxy substituted by one or more F atoms, NR¹²R¹³, C≡CR³⁰, CONR³¹R³², CHO, C₂-C₄ alkanoyl, S(O)_pR³³ and OSO₂R³⁴;

R¹² and R¹³ independently represent H, C₁-C₆ alkyl, formyl or C₂-C₆ alkanoyl; or the group -NR¹²R¹³ together represents a 5 to 7 membered azacyclic ring optionally incorporating one further heteroatom selected from O, S and NR²⁶;

R^{30} represents H, C₁-C₃ alkyl, Si(CH₃)₃ or phenyl;

R^{33} and R^{34} independently represent H or C₁-C₃ alkyl; said alkyl being optionally substituted by one or more F atoms;

R^6 represents H or F;

R^3 represents phenyl or a five- or six-membered heteroaromatic ring containing 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, S and N; said ring being optionally substituted with at least one substituent selected from halogen, C₁-C₆ alkyl, cyano, C₁-C₆ alkoxy, nitro, methylcarbonyl, NR³⁵R³⁶, C₁-C₃ alkyl substituted by one or more F atoms or C₁-C₃ alkoxy substituted by one or more F atoms;

R^{35} and R^{36} independently represent H or C₁-C₃ alkyl; said alkyl being optionally further substituted by one or more F atoms;

R^4 represents hydrogen or C₁-C₆ alkyl optionally substituted with at least one substituent selected from fluoro, hydroxyl and C₁-C₆ alkoxy;

X represents a single bond, O, NR²⁴ or a group -C₁-C₆ alkylene-Y-, wherein Y represents a single bond, oxygen atom, NR²⁴ or S(O)_w; and said alkylene being optionally further substituted by OH, halogen, CN, NR³⁷R³⁸, C₁-C₃ alkoxy, CONR³⁹R⁴⁰, SO₂R⁴¹ and SO₂NR⁴²R⁴³;

or R^4 and X are joined together such that the group -NR⁴X together represents a 5 to 7 membered azacyclic ring optionally incorporating one further heteroatom selected from

O, S and NR^{44} ; said ring being optionally substituted by $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl or $\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$; said alkyl being optionally further substituted by OH;

either R^5 represents a monocyclic ring system selected from

- 5 i) phenoxy,
- ii) phenyl,
- iii) a 5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur,
- iv) a saturated or partially unsaturated $\text{C}_3\text{-C}_6$ hydrocarbyl ring, or
- 10 v) a saturated or partially unsaturated 4- to 7-membered heterocyclic ring comprising at least one ring heteroatom selected from oxygen, S(O)_t and NR^{20} , wherein at least one of the ring carbon atoms may be optionally replaced by a carbonyl group,

- or R^5 represents a bicyclic ring system in which the two rings are independently
- 15 selected from the monocyclic ring systems defined in ii), iii), iv) and v) above, wherein the two rings are either fused together, bonded directly to one another or are separated from one another by a linker group selected from oxygen, S(O)_t or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylene optionally comprising one or more internal or terminal heteroatoms selected from oxygen, sulphur and NR^{27} and being optionally substituted by at least one substituent selected from
 - 20 hydroxyl, oxo and $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy,

- the monocyclic or bicyclic ring system being optionally substituted by at least one substituent selected from oxygen, CN, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, halogen, $\text{NR}^{47}\text{R}^{48}$, NO_2 , $\text{OSO}_2\text{R}^{49}$, CO_2R^{50} , C(=NH)NH_2 , $\text{C(O)NR}^{51}\text{R}^{52}$, $\text{C(S)NR}^{53}\text{R}^{54}$, SC(=NH)NH_2 ,
- 25 $\text{NR}^{55}\text{C(=NH)NH}_2$, $\text{S(O)}_v\text{R}^{21}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{56}\text{R}^{57}$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy substituted by one or more F atoms and $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl substituted by SO_2R^{58} or by one or more F atoms; said $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl being optionally further substituted with at least one substituent selected from cyano, hydroxyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylthio and $\text{-C(O)NR}^{22}\text{R}^{23}$;

or R⁵ may also represent H;

R²⁰ represents hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylcarbonyl or

5 C₁-C₆ alkoxy carbonyl;

R²¹ represents hydrogen, C₁-C₆ alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl; said alkyl or cycloalkyl group being optionally further substituted by one or more substituents selected independently from OH, CN, C₁-C₃ alkoxy and CONR⁵⁹R⁶⁰;

10

R³⁷ and R³⁸ independently represent H, C₁-C₆ alkyl, formyl or C₂-C₆ alkanoyl;

R⁴⁷ and R⁴⁸ independently represent H, C₁-C₆ alkyl, formyl, C₂-C₆ alkanoyl, S(O)_qR⁶¹ or SO₂NR⁶²R⁶³; said alkyl group being optionally further substituted by

15 halogen, CN, C₁-C₄ alkoxy or CONR⁶⁴R⁶⁵;

R⁴¹ and R⁶¹ independently represent H, C₁-C₆ alkyl or C₃-C₆ cycloalkyl;

p is 0, 1 or 2;

20

q is 0, 1 or 2;

r is 0, 1 or 2;

t is 0, 1 or 2;

w is 0, 1 or 2;

v is 0, 1 or 2;

25

R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³¹, R³², R³⁹, R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶², R⁶³, R⁶⁴ and R⁶⁵ each independently represent hydrogen or C₁-C₆ alkyl;

44

46

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to Claim 1, wherein R¹⁴ represents phenyl optionally

substituted by one or two substituents independently selected from CN, F, Cl, Br, CF₃, NO₂ and C≡CH.

3. A compound according to Claim 1 or Claim 2, wherein Z represents a single bond.

4. A compound according to any one of Claims 1 to 3, wherein R³ represents a phenyl group substituted with a trifluoromethyl substituent.

5. A compound according to any one of Claims 1 to 4, wherein R⁵ represents phenyl or pyridinyl substituted by -S(O)_vR²¹ wherein v represents the integer 2.

6. A compound according to any one of Claims 1 to 5, wherein R⁵ represents H.

7. A compound of formula (I) as defined in Claim 1 selected from:

N-Cyclopropyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

2-Oxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-5-(phenylsulfinyl)-1-[3-

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Bromophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-cyclopropyl-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

- N*-{[5-(Cyclopropylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-5-(phenylsulfinyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
- 6-Methyl-5-(methylsulfinyl)-*N*-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
- 5 *N*-Cyclopropyl-5-[(3-methoxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
- N*-Cyclopropyl-5-[(2-methoxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
- 10 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
- 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
- 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
- 15 5-[(2-Cyanoethyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
- 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-cyclopropyl-1-(3,5-difluorophenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
- 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-{[5-(ethylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
- 20 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-*N*-{[5-(ethylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
- 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-dichlorophenyl)-*N*-{[5-(ethylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
- 25 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
- 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-dichlorophenyl)-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
- 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]-6-
- 30 methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-6-methyl-*N*-(2-morpholin-4-ylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[(3-methylisoxazol-5-yl)methyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

N-Cyclopropyl-5-[(4-hydroxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

10 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-*N*-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[(1-hydroxycyclopropyl)methyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

15 1-(3-Cyanophenyl)-5-[(4-cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

20 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Chlorophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfinyl]-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

25 6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-5-[(4-nitrophenyl)sulfinyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfinyl}-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

30 5-{[4-(Acetylamino)phenyl]sulfinyl}-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Ethylphenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Fluorophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-1-(3-methylphenyl)-*N*-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-ethyl-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

10 5-[(4-Chlorophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

N-Ethyl-5-[(4-fluorophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Fluorophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

15 5-[(4-Bromophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-hydroxyethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

20 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(cyclopropylmethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

N-Methyl-2-oxo-5-(phenylsulfinyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

N-(Cyanomethyl)-5-[(4-cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

25 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-hydroxypropyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

30 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-(2-morpholin-4-ylethyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[(2*R*)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

10 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-methoxypropyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-5-(methylsulfonyl)-*N*-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

2-Oxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-5-(phenylsulfonyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

15 5-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-{[4-(Acetylamino)phenyl]sulfonyl}-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

20 5-[(4-Ethylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]-*N*-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

25 *N*-[(3-Cyclopropylisoxazol-5-yl)methyl]-6-methyl-5-(methylsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(6-Cyanopyridin-3-yl)sulfonyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-({4-

30 [(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl)sulfinyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Ethynylphenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-{[4-(phenylethynyl)phenyl]sulfinyl}-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5 6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-[(4-prop-1-yn-1-ylphenyl)sulfinyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(5-Cyanopyridin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

10 6-({2-Methyl-5-(methylcarbamoyl)-6-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-dihydropyridin-3-yl}sulfinyl)nicotinamide;

5-[(5-Chloropyridin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(5-Bromopyridin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

15 5-[(5-Cyanopyridin-2-yl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(5-Bromopyrimidin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

20 5-[(6-Bromopyridazin-3-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(6-Cyanopyridin-3-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(5-Cyano-2-thienyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

25 5-(1*H*-Imidazol-2-ylsulfinyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-5-[(methylamino)sulfonyl]-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

30 5-(Anilinosulfonyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-5-[[2-morpholin-4-ylethyl]amino]sulfonyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[[2-Cyanoethyl](methyl)amino]sulfonyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5 6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-5-[[6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl]amino]sulfonyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-5-(morpholin-4-ylsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

10 6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-[(pyridin-3-ylamino)sulfonyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

2-Methyl-5-([4-(methylsulfonyl)benzyl]amino)carbonyl)-6-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-dihydropyridine-3-sulfonic acid;

15 6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-(phenylthio)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-(phenylsulfinyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-(phenylsulfonyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

20 6-Methyl-5-(methylsulfinyl)-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-5-(methylsulfonyl)-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

25 5-(Benzylsulfinyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-(Ethylsulfinyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

Methyl 3-({2-methyl-5-([4-(methylsulfonyl)benzyl]amino)carbonyl)-6-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-dihydropyridin-3-yl} sulfinyl)propanoate;

5-(Cyclohexylsulfinyl)-6-methyl-N-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

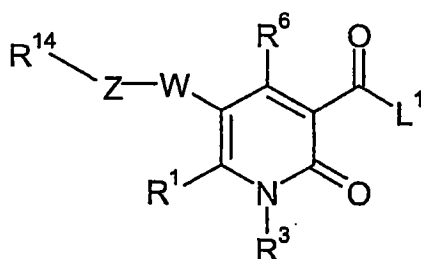
5-(Cyclopropylsulfonyl)-N-[4-(cyclopropylsulfonyl)benzyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5 and pharmaceutically acceptable salts of any one thereof.

8. A process for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in claim 1 which comprises,

(a) reacting a compound of formula (II)

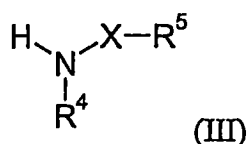
10



(II)

wherein L^1 represents a leaving group (such as halogen or hydroxyl) and R^1 , R^3 , R^6 , R^{14} , W and Z are as defined in formula (I),

with a compound of formula



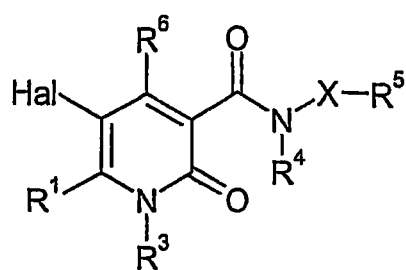
(III)

wherein X , R^4 and R^5 are as defined in formula (I); or

(b) when W represents $-S-$ and Z represents a single bond or $-CH_2-$, reacting a compound of formula (IV)

20

90



(IV)

wherein Hal represents a halogen atom and X, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined in formula (I),

with a nucleophile $R^{14}-Z-S-M$ wherein R^{14} and Z are as defined in formula (I) and M

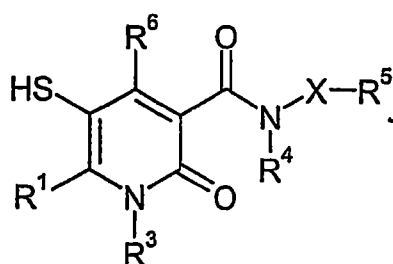
represents an organo-tin or organo boronic acid group; or

(c) when W represents $-S-$ and Z represents a single bond or $-CH_2-$, reacting a

compound of formula (IV) wherein Hal represents a halogen atom and X, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined in formula (I),

with a thiol $R^{14}-Z-S-H$ wherein R^{14} and Z are as defined in formula (I) in the presence of a copper (I) salt; or

(d) when W represents $-S-$ and Z represents a single bond or $-CH_2-$, reacting a compound of formula (V)

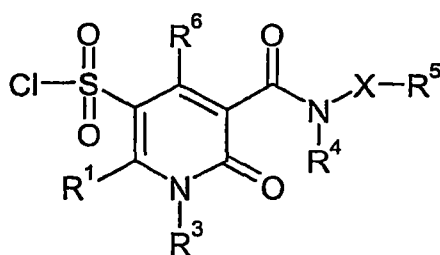


(V)

wherein X, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined in formula (I),

with an electrophile $R^{14}-Z-L^2$ wherein L^2 represents a leaving group such as halogen and R^{14} and Z are as defined in formula (I); or

(e) when W represents $-SO_2-$ and Z represents $-NR^{25}-$, reacting a compound of formula (VI)



(VI)

wherein X, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined in formula (I),

with an amine $R^{14}-NHR^{25}$ wherein R^{14} and R^{25} are as defined in formula (I); or

(f) when W represents a sulfinyl ($-S(O)-$) or a sulfonyl ($-S(O)_2-$) group, oxidising the corresponding compound wherein W represents a thio ($-S-$) group;

and optionally after (a), (b), (c), (d), (e) or (f) carrying out one or more of the following:

- converting the compound obtained to a further compound of the invention
- forming a pharmaceutically acceptable salt of the compound.

9. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 7 in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

10. A process for the preparation of a pharmaceutical composition as claimed in claim 9 which comprises mixing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt

thereof as claimed in any one of claims 1 to 7 with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

11. A compound of formula (I) or a pharmaceutically-acceptable salt thereof as claimed in
5 any one of claims 1 to 7 for use in therapy.

12. Use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as
claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for the treatment
of human diseases or conditions in which modulation of neutrophil elastase activity is
10 beneficial.

13. Use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as
claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in treating
adult respiratory distress syndrome (ARDS), cystic fibrosis, pulmonary emphysema,
15 bronchitis, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary
hypertension, asthma, rhinitis, ischemia-reperfusion injury, rheumatoid arthritis,
osteoarthritis, cancer, atherosclerosis or gastric mucosal injury.

14. A method of treating, or reducing the risk of, a disease or condition in which inhibition
20 of neutrophil elastase activity is beneficial which comprises administering to a patient in
need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a
pharmaceutically acceptable salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 7.

15. A method of treating, or reducing the risk of, an inflammatory disease or condition
25 which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective
amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as
claimed in any one of claims 1 to 7.

16. A method according to Claim 14 or Claim 15, wherein the disease or condition is adult
30 respiratory distress syndrome (ARDS), cystic fibrosis, pulmonary emphysema, bronchitis,
bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary hypertension,

DERIVADOS DE 2-PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA ELASTASA NEUTROFILA

5

Campo de la Invención

10

La presente invención se relaciona con derivados de 2-piridona, los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

Antecedentes de la Invención

15

20

25

30

35

Las elastasas son posiblemente las enzimas más destructoras en el cuerpo, que tienen la habilidad de degradar virtualmente todos los componentes de tejido. La degradación proteolítica incontrolada por las elastasas ha sido implicada en un número de condiciones patológicas. La elastasa neutrófila humana (hNE), un miembro de la superfamilia quimiotripsina de las serina proteasas es una enzima de 33-KDa almacenada en los gránulos azurofílicos de los neutrófilos. En los neutrófilos, la concentración de NE excedió 5 mM y se ha estimado que su cantidad celular total es de hasta 3 pg. A la activación, la NE es rápidamente liberada de los gránulos en el espacio extracelular con alguna porción remanente enlazada a la membrana de plasma neutrófila (Ver Kawabat et al. 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10). La principal función fisiológica intracelular de la NE es la degradación de moléculas orgánicas extrañas fagocitadas por los neutrófilos, mientras que el principal objetivo para la elastasa extracelular es la elastina (Janoff y Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155). La NE es única, comparada con otras proteasas (por ejemplo, proteinasa 3) en que tiene la habilidad de degradar casi todas las proteínas de matriz extracelular y en plasma claves (Ver Kawabat et al., 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10). Degrada un amplio rango de proteínas de matriz extracelular tales como elastina, colágenos Tipo 3 y tipo 4, laminina, fibronectina, citoquinas, etc. (Ohbayashi, H., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980). La NE es un mediador común importante de muchos cambios patológicos vistos en la enfermedad pulmonar crónica incluyendo daño epitelial (Stockley, R.A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150, 109-113).

El papel destructivo de la NE se consolidó hace casi 40 años cuando Laurell y Eriksson reportaron una asociación de la obstrucción de las vías aéreas crónica y enfisema con deficiencia de α_1 -antitripsina en suero (Laurell y Eriksson, 1963, Scand. J. Clin. Invest. 15, 132-140). Posteriormente, se determinó que la α_1 -antitripsina es el inhibidor endógeno más importante de la NE humana. Se cree que el desequilibrio entre la NE humana y la antiproteasa endógena causa exceso de NE humana en tejidos pulmonares lo cual se considera como un factor patogénico importante en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). El NE humano excesivo muestra un perfil destructivo destacado y toma parte activa en la destrucción de estructuras pulmonares normales, seguida por la ampliación irreversible de los espacios aéreos respiratorios, como se ve principalmente en el enfisema. Existe un aumento en el reclutamiento de neutrófilo en los pulmones que está asociado con la carga aumentada de elastasa pulmonar y enfisema en ratones deficientes de inhibidor de α_1 -proteínasa (Cavarra et al., 1996, Lab. Invest. 75, 273-280). Los individuos con niveles mayores del complejo NE-inhibidor de α_1 proteasa en fluido de lavado broncoalveolar muestran disminución significativamente acelerada en las funciones pulmonares comparadas con aquellos con niveles menores (Betsuyaku et al. 2000, Respiration, 67, 261-267). La instalación de NE humana mediante la tráquea en ratas causa hemorragia pulmonar, acumulación de neutrófilo durante la fase aguda y cambios enfisematosos durante la fase crónica (Karaki et al., 2002, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 166, 496-500). Los estudios han mostrado que la fase aguda del enfisema pulmonar y la hemorragia pulmonar causada por NE en hámsters puede ser inhibida mediante el pre-tratamiento con inhibidores de NE (Fujie et al., 1999, Inflamm. Res. 48, 160-167).

La inflamación de las vías aéreas predominante de neutrófilo y la obstrucción por moco de las vías aéreas son características patológicas importantes de la COPD, incluyendo fibrosis quística y bronquitis crónica. La NE deteriora la producción de mucina, conduciendo a la obstrucción por moco de las vías aéreas. Se reporta que la NE aumenta la expresión del gen mucino respiratorio principal, MUC5AC (Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. Respir. Cell Biol., 26, 447-452). La administración en aerosol de NE a conejillos de indias produce daño epitelial extensivo dentro de los 20 minutos de contacto (Suzuki et al., 1996, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 153, 1405-1411). Adicionalmente, la NE reduce la frecuencia del ritmo ciliar del epitelio respiratorio humano *in vitro*

(Smallman et al., 1984, Thorax, 39, 663-667) que es consistente con la depuración mucociliar reducida que se ve en los pacientes con COPD (Currie et al., 1984, Thorax, 42, 126-130). La instalación de la NE en las vías aéreas conduce a hiperplasia de la glándula mucosa en hámsters (Lucey et al., 1985, Am. Resp. Crit. Care Med., 132, 362-366). Un papel en la NE está también implicado en la hipersecreción de moco en el asma. En un modelo de asma aguda de conejillo de indias sensibilizado con alérgeno, un inhibidor de NE previno la desgranulación de células calciformes y la hipersecreción de moco (Nadel et al., 1999, Eur. Resp. J., 13, 190-196).

10

También se ha mostrado que la NE juega un papel en la patogénesis de la fibrosis pulmonar. El complejo NE: inhibidor de α_1 -proteinasa está aumentado en el suero de pacientes con fibrosis pulmonar, que se correlaciona con parámetros clínicos en estos pacientes (Yamanouchi et al., 1998, Eur. Resp. J. 11, 120-125). En un modelo murino de fibrosis pulmonar humana, un inhibidor de NE redujo la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Taooka et al., 1997, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 156, 260-265). Adicionalmente, los investigadores han mostrado que los ratones deficientes de NE son resistentes a la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Dunsmore et al., 2001, Chest, 120, 35S-36S). Se encontró que los niveles de NE en plasma son elevados en pacientes que progresaron a ARDS implicando la importancia de la NE en la patogénesis de enfermedad ARDS temprana (Donnelly et al., 1995, Am. J. Res. Crit. Care Med., 151, 428-433). Las antiproteasas y la NE complejada con antiproteasa están aumentadas en el área de cáncer pulmonar (Marchandise et al., 1989, Eur. Resp. J. 2, 623-629). Estudios recientes han mostrado que el polimorfismo en la región promotora del gen de NE está asociado con el desarrollo de cáncer pulmonar (Taniguchi et al., 2002, Clin. Cancer Res., 8, 1115-1120).

30 La lesión de pulmón aguda causada por endotoxina en animales experimentales está asociada con niveles elevados de NE (Kawabata, et al., 1999, Am. J. Resp. Crit. Care, 161, 2013-2018). La inflamación de pulmón aguda causada por inyección intratraqueal de lipopolisacárido en ratones ha mostrado elevar la actividad de NE en el fluido de lavado broncoalveolar que es significativamente inhibida por un inhibidor de NE (Fujie et al., 1999, Eur. J. Pharmacol., 374, 117-125; Yasui, et al., 1995, Eur. Resp. J., 8, 1293-1299). La NE también juega un papel importante en el aumento inducido por neutrófilo de

35

permeabilidad microvascular pulmonar observada en un modelo de lesión de pulmón aguda causada por el factor α de necrosis de tumor (TNF α) y forbol miristato acetato (PMA) en pulmones de conejo perfundidos aislados (Miyazaki et al., 1998, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 89-94).

5

También se ha sugerido un papel para la NE en el engrosamiento de pared vascular pulmonar inducida por monocrotalina e hipertrofia cardíaca (Molteni et al., 1989, Biochemical Pharmacol. 38, 2411-2419). Los inhibidores de serina elastasa revierten la hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina y el remodelamiento en arterias pulmonares de rata (Cowan et al., 2000, Nature Medicine, 6, 698-702). Estudios recientes han mostrado que la serina elastasa, esto es, NE o elastasa vascular son importantes en la muscularización inducida por humo de arterias pulmonares pequeñas en conejillos de indias (Wright et al., 2002, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 166, 954-960).

15

La NE juega un papel clave en el daño isquémico cerebral experimental (Shimakura et al., 2000, Brain Research, 858, 55-60), la lesión de pulmón por reperfusión (Kishima et al., 1998, Ann. Thorac. Surg. 65, 913-918) e isquemia del miocardio en corazón de rata (Tiefenbacher et al., 1997, Eur. J. Physiol., 433, 563-570). Los niveles de NE humana en plasma están significativamente aumentados por encima de lo normal en enfermedades inflamatorias del intestino, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa (Adeyemi et al., 1985, Gut, 26, 1306-1311). Adicionalmente, también se ha asumido que la NE está involucrada en la patogénesis de la artritis reumatoide (Adeyemi et al., 1986, Rheumatol. Int., 6, 57). El desarrollo de la artritis inducida por colágeno en ratones es suprimido por un inhibidor de NE (Kakimoto et al., 1995, Cellular Immunol. 165, 26-32).

25

Así, la NE humana es conocida como una de las serina proteasas más destructora y ha estado implicada en una variedad de enfermedades inflamatorias. El inhibidor endógeno importante de la NE humana es α_1 -antitripsina. Se cree que el desequilibrio entre la NE humana y la antiproteasa da lugar a un exceso de la NE humana produciendo destrucción de tejido incontrolada. El balance proteasa/antiproteasa puede ser alterado por una disponibilidad disminuida de α_1 -antitripsina ya sea a través de la inactivación por oxidantes tales como humo de cigarrillo, o como un resultado de la inhabilidad genética para producir niveles en suero suficientes. La NE humana

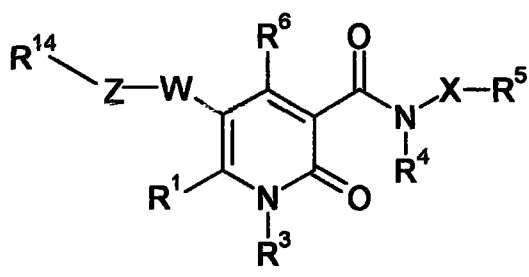
35

ha estado implicada en la promoción o exacerbación de un número de enfermedades tales como enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), lesión por reperfusión isquemia, artritis reumatoide e hipertensión pulmonar.

5

Revelación de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se provee por lo tanto un compuesto de formula (I)



(I)

10

en donde

R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

15

W representa S(O)_m en donde m representa un entero 0, 1 o 2;

Z representa un enlace simple, -CH₂- o -NR²⁵-;

20

R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno u OH o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ y un sistema de anillo de 3 a 10 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre; cada grupo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de fenilo, alcoxycarbonilo C₁-C₆, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido por uno o más átomos de F, alcoxi C₁-C₃ sustituido por uno o más átomos de F, NR¹²R¹³, C≡CR³⁰, CONR³¹R³², CHO, C₂-C₄ alcanoilo, S(O)_pR³³ y OSO₂R³⁴;

25

30

R¹² y R¹³ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo o alcanoilo C₂-C₆; o el grupo -NR¹²R¹³ junto representa un anillo azacíclico de 5

a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{26} ;

R^{30} representa H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ o fenilo;

5

R^{33} y R^{34} representan independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; dicho alquilo estando opcionalmente sustituido por uno o más átomos de F;

R^6 representa H o F;

10

R^3 representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ciano, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitro, metilcarbonilo, $\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ sustituido por uno o más átomos de F o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ sustituido por uno o más átomos de F;

15

R^{35} y R^{36} representan independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; estando dicho alquilo opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o más átomos de F;

20

R^4 representa hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de fluoro, hidroxilo y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

25

X representa un enlace sencillo, O, NR^{24} o un grupo $\text{-alquileo C}_1\text{-C}_6\text{-Y-}$, en donde Y representa un enlace sencillo, átomo de oxígeno, NR^{24} o S(O)_w ; y dicho alquileo está opcionalmente adicionalmente sustituido por OH, halógeno, CN, $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, $\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$, SO_2R^{41} y $\text{SO}_2\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$;

30

o R^4 y X están unidos de forma que el grupo $\text{-NR}^4\text{X}$ junto representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{44} ; estando dicho anillo opcionalmente sustituido por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o $\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$; estando dicho alquilo opcionalmente adicionalmente sustituido por OH;

35

ya sea R^6 representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de

i) fenoxi,

6A

- ii) fenilo,
- iii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- iv) un anillo hidrocarbilo C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, o
- v) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de oxígeno, $S(O)_r$ y NR^{20} , en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo,

10

o R^6 representa un sistema de anillo bicíclico en el cual los dos anillos se seleccionan independientemente de los sistemas de anillo monocíclico definidos en ii), iii), iv) y v) anteriores, en donde los dos anillos están fusionados juntos, enlazados directamente uno al otro o están separados uno del otro por un grupo enlazante seleccionado de oxígeno, $S(O)_t$ o alquileo C_1-C_6 que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos internos o terminales seleccionados de oxígeno, azufre y NR^{27} y que están opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo y alcoxi C_1-C_6 ,

20

estando el sistema de anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de oxígeno, CN, OH, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, $NR^{47}R^{48}$, NO_2 , OSO_2R^{49} , CO_2R^{50} , $C(=NH)NH_2$, $C(O)NR^{51}R^{52}$, $C(S)NR^{53}R^{54}$, $SC(=NH)NH_2$, $NR^{55}C(=NH)NH_2$, $S(O)_vR^{21}$, $SO_2NR^{56}R^{57}$, alcoxi C_1-C_3 sustituido por uno o más átomos de F y alquilo C_1-C_3 sustituido por SO_2R^{58} o por uno o más átomos de F; estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente adicionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 y $-C(O)NR^{22}R^{23}$;

30

o R^6 también puede representar H;

35

R^{20} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 o alcóxicarbonilo C_1-C_6 ;

R^{21} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 ; estando dicho grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o

más substituentos seleccionados independientemente de OH, CN, alcoxi C₁-C₃ y CONR⁵⁹R⁶⁰;

R³⁷ y **R³⁸** representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo o alcanoilo C₂-C₆;

R⁴⁷ y **R⁴⁸** representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo, alcanoilo C₂-C₆, S(O)_qR⁶¹ o SO₂NR⁶²R⁶³; estando dicho grupo alquilo opcionalmente adicionalmente sustituido por halógeno, CN, alcoxi C₁-C₄ o CONR⁶⁴R⁶⁵;

R⁴¹ y **R⁶¹** representan independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

t es 0, 1 o 2;

w es 0, 1 o 2;

v es 0, 1 o 2;

R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³¹, R³², R³⁹, R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷², R⁷³, R⁷⁴ y R⁷⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el contexto de la presente descripción, a menos que se declare de otra forma, un grupo sustituyente alquilo, alquenoilo o alquinoilo o una mitad alquilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Igualmente, un grupo alquenoilo puede ser lineal o ramificado. En la definición de R¹⁴, el sistema de anillo de 3 a 10 miembros saturado o insaturado puede tener propiedades alicíclicas o aromáticas. Un sistema de anillo insaturado será parcialmente o totalmente insaturado.

R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo).

En una realización de la invención, R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_4 o C_1-C_2 , en particular un grupo metilo.

- 5 W representa un grupo S , $S(O)$ o $S(O)_2$. En una realización de la invención, W representa un grupo $S(O)$ o $S(O)_2$. En otra realización, W representa $S(O)$.

- Z representa un enlace sencillo, $-CH_2-$ o $-NR^{25}-$. En una realización de la invención, Z representa un enlace sencillo, $-CH_2-$, $-NH-$ o $-NCH_3-$. En otra
10 realización, Z representa un enlace sencillo de forma que el grupo W está enlazado directamente al grupo R^{14} .

R^{14} representa H u OH o un grupo seleccionado de

- 15 alquilo C_1-C_6 (p.e. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo) y

- un sistema de anillo de 3 a 10 miembros saturado o insaturado (p.e. 3, 4 o 5 a 6, 7, 8, 9 o 10 miembros) que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo (p.e., uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo
20 independientemente) seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre,

- cada grupo estando opcionalmente sustituido con al menos uno (p.e., uno, dos, tres o cuatro) sustituyente seleccionado independientemente de halógeno (p.e., fluor, cloro, bromo o yodo), ciano, CHO , hidroxilo, fenilo, nitro, $-S(O)_pR^{33}$,
25 $-C(O)NR^{31}R^{32}$, alquilo C_1-C_4 (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o ter-butilo), alcoxi C_1-C_4 (p.e. metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi o ter-butoxi), alcanilo C_2-C_4 (p.e. metilcarbonilo (acetilo), etilcarbonilo, n-propilcarbonilo o isopropilcarbonilo), alcoxicarbonilo C_1-C_6 (p.e., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, ter-butoxycarbonilo, n-pentoxycarbonilo o
30 n-hexoxycarbonilo), alquilo C_1-C_3 sustituido por uno o más átomos de F (p.e., CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $CH(CF_3)_2$ y $CH_2CH_2CF_3$), alcoxi C_1-C_3 sustituido por uno o más átomos de F (p.e., OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_2F , OCH_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $OCH(CF_3)_2$ y $OCH_2CH_2CF_3$), $NR^{12}R^{13}$,
35 $C\equiv CR^{30}$ y OSO_2R^{34} .

Ejemplos de sistemas de anillo de 3 a 10 miembros saturados o insaturados que se pueden usar, que pueden ser monocíclicos o policíclicos (p.e., bicíclico) en los cuales los dos o más anillos están fusionados, incluyen uno o más (en cualquier combinación) de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 5 biciclo[2.2.1]heptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzodioxolilo, quinolinilo, oxazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, tetrahidropiraniilo, pirazolilo, pirazinilo, tiazolidinilo, indanilo, tienilo, isoxazolilo, piridazinilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, 10 tiazolilo, indolilo, imidazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo. Sistemas de anillo preferidos incluyen ciclopropilo, isoxazolilo y pirazolilo.

En una realización de la invención, R^{14} representa un grupo seleccionado de 15 alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_4 , y un sistema de anillo de 3 a 6 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; estando cada grupo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, $-S(O)_pR^{33}$, 20 $-C(O)NR^{31}R^{32}$, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alcanilo C_2-C_4 , alquilo C_1-C_3 sustituido por uno o más átomos de F, alcoxi C_1-C_3 sustituido por uno o más átomos de F, $NR^{12}R^{13}$ y $C\equiv CR^{30}$.

En una realización de la invención, R^{14} representa un grupo seleccionado de 25 alquilo C_1-C_4 y un sistema de anillo de 3 a 6 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; estando cada grupo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, CF_3 y $C\equiv CH$.

30 En una realización adicional de la invención, R^{14} representa fenilo o un sistema de anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; estando cada anillo opcionalmente sustituido por uno o dos 35 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, ciano, nitro, CF_3 y $C\equiv CH$.

Ejemplos de un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Anillos heteroaromáticos preferidos incluyen tienilo,
5 imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, especialmente piridinilo.

En una realización adicional de la invención, R¹⁴ representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, ciano, nitro, CF₃ y C≡CH.

10

En una realización, R⁶ representa H.

En una realización, R³ representa un anillo fenilo o piridinilo sustituido con al menos un sustituyente (p.e., uno, dos o tres sustituyentes) seleccionados
15 independientemente de halógeno (p.e., fluor, cloro, bromo o yodo), ciano, nitro, metilo, trifluorometilo o metilcarbonilo.

En una realización, R³ representa un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluor, cloro, ciano, nitro,
20 trifluorometilo o metilcarbonilo.

En otra realización, R³ representa un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de fluor, cloro o trifluorometilo.

25 Un aún otra realización, R³ representa un grupo fenilo sustituido con un sustituyente trifluorometilo (preferiblemente en la posición meta).

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido con
30 al menos un sustituyente (p.e., uno o dos sustituyentes) seleccionados independientemente de fluoro, hidroxilo y alcoxi C₁-C₆ (p.e., metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, tert-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi).

En una realización, R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente
35 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo y alcoxi C₁-C₄.

En otra realización, R^4 representa hidrógeno.

X representa un enlace sencillo, O, NR^{24} o un grupo -alquileo C_1-C_6-Y ; estando dicho alquileo opcionalmente adicionalmente sustituido por OH, halógeno, CN, $NR^{37}R^{38}$, alcoxi C_1-C_3 , $CONR^{39}R^{40}$, SO_2R^{41} o $SO_2NR^{42}R^{43}$. Para evitar dudas, X está orientado de forma que Y está unido a R^5 en la formula (I).

En una realización de la invención, Y representa un enlace sencillo y la mitad alquileo es un alquileo C_1-C_6 o alquileo C_1-C_4 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por OH, halógeno, CN o alcoxi C_1-C_3 .

En una realización de la invención, Y representa un enlace sencillo y la mitad alquileo es un alquileo C_1-C_4 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por OH, F, CN o OCH_3 .

En otra realización de la invención, X representa metileno.

R^5 representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de

- i) fenoxi,
- ii) fenilo,
- iii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo de anillo (p.e., uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo) seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- iv) un anillo hidrocarbilo C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, o
- v) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que comprende al menos un heteroátomo de anillo (p.e., uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo) seleccionados independientemente de oxígeno, $S(O)_r$ y NR^{20} , en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo,

o R^5 representa un sistema de anillo bicíclico en el cual los dos anillos son seleccionados independientemente de los sistemas de anillo monocíclicos definidos en ii), iii), iv) y v) anteriores, en donde los dos anillos están fusionados juntos, enlazados directamente uno al otro o están separados uno del otro mediante un grupo enlazante seleccionado de oxígeno, $S(O)_t$ o alquileo C_1-C_6 que comprende opcionalmente uno o más (p.e., uno o dos) heteroátomos

internos o terminales seleccionados de oxígeno, azufre y NR^{27} y estando opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p.e., uno o dos sustituyentes) seleccionados independientemente de hidroxilo, oxo y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ (p.e., metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi),

estando el sistema de anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido (en un átomo de anillo) por al menos un sustituyente (p.e., uno, dos o tres sustituyentes) seleccionados independientemente de oxígeno (p.e., para formar un óxido de N), $-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^{21}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo), CN, OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ (p.e., metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi), halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), $\text{NR}^{47}\text{R}^{48}$, NO_2 , $\text{OSO}_2\text{R}^{49}$, CO_2R^{50} , $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $\text{SC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{NR}^{55}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^{56}\text{R}^{57}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ sustituido por SO_2R^{58} o por uno o más átomos de F (p.e., $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^{58}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^{58}$, $\text{CH}(\text{SO}_2\text{R}^{58})\text{CH}_3$, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$) y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ sustituido por uno o más átomos de F (p.e., OCH_2F , OCHF_2 , OCF_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, OCH_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ y $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$); estando dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente adicionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ (p.e., metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi), alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$ (p.e., metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, ter-butiltio, n-pentiltio o n-hexiltio) y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$.

O R^5 también puede representar hidrógeno.

Ejemplos de un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Anillos heteroaromáticos preferidos incluyen isoxazolilo, piridinilo, imidazolilo y triazolilo.

A menos que se indique de otra forma, un "anillo hidrocarbilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ saturado o parcialmente insaturado" denota un anillo hidrocarbilo no aromático de 3 a 6 miembros que incorpora opcionalmente uno o más enlaces dobles, cuyos

ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Un anillo hidrocarbilo preferido es ciclopropilo.

A menos que se indique de otra forma, un "anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado" como se especificó anteriormente denota un anillo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o más enlaces dobles y que opcionalmente incorpora un grupo carbonilo, cuyos ejemplos incluyen tetrahidrofurano, tetrametilen sulfonilo, tetrahidropirano, 4-oxo-4H-pirano (4H-piran-4-onilo), pirrolidinilo, 3-pirrolinilo, imidazolidinilo, 1,3-dioxolanilo (1,3-dioxaciclopentanilo), piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, perhidroazepinilo (hexametilen iminilo), pirrolidonilo y piperidonilo. Un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado preferido es pirrolidonilo.

Ejemplos de sistemas de anillo bicíclico en los cuales los dos anillos están fusionados juntos, enlazados directamente uno al otro, o están separados uno del otro mediante un grupo enlazante incluyen bifenilo, tienilfenilo, pirazolilfenilo, fenoxifenilo, fenilciclopropilo, naftilo, indanilo, quinolilo, tetrahidroquinolilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, isoquinolilo, cromanilo, indenilo, quinazolilo, quinoxalilo, cromanilo, isocromanilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, quinuclidilo, tetrahidronaftilo, dihidrobenzofuranilo, morfolin-4-ilfenilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxinilo y 3,4-dihidro-isocromenilo.

25

En una realización de la invención, R^5 representa un anillo monocíclico sustituido como se definió anteriormente.

30

En otra realización de la invención, R^5 representa un sistema de anillo bicíclico sustituido como se definió anteriormente.

En otra realización de la invención, R^5 representa H.

35

En una realización adicional de la invención, R^5 representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de

i) fenoxi,

N

- 73
- ii) fenilo,
 - iii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,
 - 5 iv) un anillo hidrocarbilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, o
 - v) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que comprende uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de oxígeno, S(O)_r y NR²⁰, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser opcionalmente reemplazado por
 - 10 un grupo carbonilo,

o R⁵ representa un sistema de anillo bicíclico en el cual los dos anillos son seleccionados independientemente de los sistemas de anillo monocíclicos definidos en ii), iii), iv) y v) anteriores, en donde los dos anillos están fusionados

15 juntos, enlazados directamente uno al otro o separados uno del otro mediante un grupo enlazante seleccionado de oxígeno, metileno y S(O)_t,

estando el sistema de anillo monocíclico o bicíclico sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, -S(O)_vR²¹ y alquilo

20 C₁-C₄.

En aún una realización adicional de la invención, R⁵ representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de fenilo o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados

25 independientemente de nitrógeno y oxígeno, estando el sistema de anillo monocíclico sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, -S(O)_vR²¹ y alquilo C₁-C₄.

En una realización p es 2.

30

R²⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo), alquilcarbonilo C₁-C₆ (p.e., metilcarbonilo (acetilo), etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, ter-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo o n-hexilcarbonilo), o alcóxicarbonilo C₁-C₆ (p.e., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,

35 n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo o n-hexoxicarbonilo).

36

En una realización adicional, R^{20} representa hidrógeno, metilo, etilo, metilcarbonilo (acetilo), etilcarbonilo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo.

5 En una realización, v es 2.

R^{21} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (p.e., metilo, etilo, n -propilo, isopropilo, n -butilo, isobutilo, ter -butilo, n -pentilo o n -hexilo) o cicloalquilo C_3-C_8 (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo);
10 estando dicho grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, alcoxi C_1-C_3 y $CONR^{59}R^{60}$.

En una realización de acuerdo con la invención, R^{21} representa alquilo C_1-C_4 o
15 cicloalquilo C_3-C_6 .

En otra realización, R^{21} representa alquilo C_1-C_3 (particularmente metilo, etilo o isopropilo) o ciclopropilo.

20 R^{41} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (p.e., metilo, etilo, n -propilo, isopropilo, n -butilo, isobutilo, ter -butilo, n -pentilo o n -hexilo) o cicloalquilo C_3-C_8 (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo).

En una realización de acuerdo con la invención, R^{41} representa alquilo C_1-C_4 o
25 cicloalquilo C_3-C_6 .

En otra realización, R^{41} representa alquilo C_1-C_3 (particularmente metilo, etilo o isopropilo) o ciclopropilo.

30 R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} cada uno representan independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 (p.e., metilo, etilo, n -propilo, isopropilo, n -butilo, isobutilo, ter -butilo, n -pentilo o n -hexilo).

En una realización de la invención, R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} cada uno representan
35 independientemente hidrógeno o metilo.

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} cada uno representan independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo).

- 5 En una realización de la invención, R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} cada uno representan independientemente hidrógeno o metilo.

- R^{22} y R^{23} cada uno representan independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o
10 n-hexilo).

En una realización de la invención, R^{22} y R^{23} cada uno representan independientemente hidrógeno.

- 15 R^{24} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo).

En una realización de la invención, R^{24} representa hidrógeno.

- 20 R^{27} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo).

En una realización de la invención, R^{27} representa hidrógeno.

- 25 En una realización de la invención,

R^1 representa metilo;

W representa $S(O)$;

Z representa un enlace sencillo;

- 30 R^{14} representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de ciano, F, Cl, Br, CF_3 , NO_2 y $-C\equiv CH$;

R^6 representa H;

R^3 representa un grupo fenilo sustituido con un sustituyente trifluorometilo;

R^4 representa hidrógeno;

- 35 X representa metileno; y

R^5 representa fenilo o piridinilo sustituido por $-S(O)_vR^{21}$ en donde v representa el entero 2.

En una realización de la invención,

R¹ representa metilo;

3 **W** representa S(O);

Z representa un enlace sencillo;

R¹⁴ representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de ciano, F, Cl, Br, CF₃, NO₂ y -C≡CH;

R⁶ representa H;

10 **R³** representa un grupo fenilo sustituido con un sustituyente trifluorometilo;

R⁴ representa hidrógeno;

X representa un alquileo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por OH, F, CN o OCH₃; y

R⁶ representa H.

15

Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

N-ciclopropil-5-[(4-metoxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

20 2-oxo-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

5-[(4-bromofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

25 5-[(2,4-dimetoxibencil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-[5-(ciclopropilsulfonil)piridin-2-il]metil}-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

30 6-metil-5-(metilsulfinil)-*N*-[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-ciclopropil-5-[(3-metoxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

35 *N*-ciclopropilo-5-[(2-metoxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 5-[(2-cianoetil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-ciclopropil-1-(3,5-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-{[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 10 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-*N*-{[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil}-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-diclorofenil)-*N*-{[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil}-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-diclorofenil)-*N*,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 20 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-6-metil-*N*-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-*N*,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-{[3-metilisoxazol-5-il]metil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N*-ciclopropil-5-[(4-hidroxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 30 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-*N*-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 35 1-(3-cianofenil)-5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-{[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-metoxietil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 5-[(4-clorofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-5-[(4-metilfenil)sulfinil]-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-5-[(4-nitrofenil)sulfinil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 10 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfinil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[[4-(acetilamino)fenil]sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 5-[(4-etilfenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-fluorofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-1-(3-metilfenil)-*N*-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 20 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-etil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-clorofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 *N*-etil-5-[(4-fluorofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-fluorofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-bromofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 30 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(ciclopropilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 35 *N*-metil-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

- N*-(cianometil)-5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-hidroxiopropil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-(2-morfolin-4-iletel)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletel)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 10 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-[(2*R*)-2-hidroxiopropil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-metoxipropil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-5-(metilsulfonil)-*N*-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 20 2-oxo-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-(fenilsulfonil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 5-[4-(acetilamino)fenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-etilfenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 30 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletel)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N*-[(3-ciclopropilisoxazol-5-il)metil]-6-metil-5-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 35 5-[(6-cianopiridin-3-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

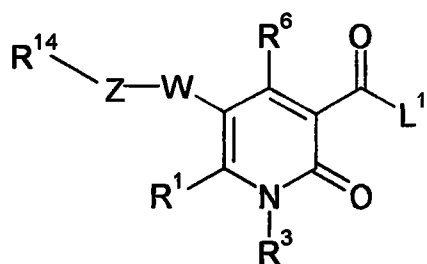
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-5-({4-
[(trimetilsilil)etinil]fenil}sulfinil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
5-[(4-etinilfenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-
(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-[(4-(feniletinil)fenil)sulfinil]-1-[3-
(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-[(4-prop-1-in-1-ilfenil)sulfinil]-1-[3-
(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 10 5-[(5-cianopiridin-2-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
dihidropiridin-3-carboxamida;
6-({2-metil-5-(metilcarbamoil)-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-
il}sulfinil)nicotinamida;
5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 5-[(5-bromopiridin-2-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
dihidropiridin-3-carboxamida;
5-[(5-cianopiridin-2-il)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-
(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 20 5-[(5-bromopirimidin-2-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
dihidropiridin-3-carboxamida;
5-[(6-bromopiridazin-3-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(6-cianopiridin-3-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 5-[(5-ciano-2-tienil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
dihidropiridin-3-carboxamida;
5-(1*H*-imidazol-2-ilsulfinil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-
(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-5-[(metilamino)sulfonil]-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-
30 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
5-(anilinosulfonil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-
(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-5-[(2-morfolin-4-ilet)amino]sulfonil}-2-oxo-1-
[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 35 5-[(2-cianoetil)(metil)amino]sulfonil}-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-
[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-5-[[6-morfolin-4-ilpiridin-3-il]amino]sulfonil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-5-(morfolin-4-ilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-[(piridin-3-ilamino)sulfonil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- Ácido 2-metil-5-([4-(metilsulfonil)bencil]amino)carbonil]-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-sulfónico;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-(feniltio)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 10 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-(fenilsulfonil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 6-metil-5-(metilsulfinil)-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-5-(metilsulfonil)-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-(bencilsulfinil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 20 5-(etilsulfinil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- Metil 3-([2-metil-5-([4-(metilsulfonil)bencil]amino)carbonil]-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-il]sulfinil)propanoato;
- 25 5-(ciclohexilsulfinil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-(ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(ciclopropilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- y sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.

30

La presente invención provee además un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente, que comprende,

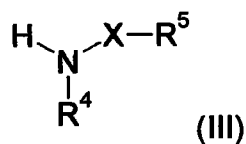
- 35 (a) la reacción de un compuesto de formula (II)



(II)

en donde L^1 representa un grupo saliente (tal como halógeno o hidroxilo) y R^1 , R^3 , R^6 , R^{14} , W y Z son como se definieron en la formula (I),

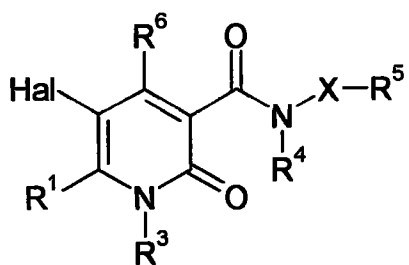
- 5 con un compuesto de formula



(III)

en donde X , R^4 y R^5 son como se definieron en la formula (I); o

- 10 (b) cuando W representa $-S-$ y Z representa un enlace sencillo o $-CH_2-$, la reacción de un compuesto de formula (IV)



(IV)

- 15 en donde Hal representa un átomo de halógeno y X , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definieron en la formula (I),

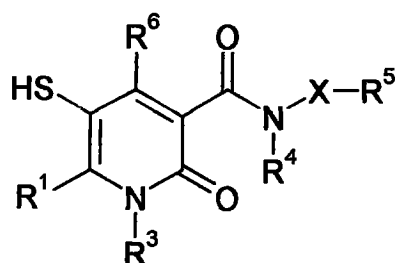
con un nucleófilo $R^{14}-Z-S-M$ en donde R^{14} y Z son como se definieron en la formula (I) y M representa un grupo organo-estaño o ácido organo borónico; o

20

- (c) cuando W representa $-S-$ y Z representa un enlace sencillo o $-CH_2-$, la reacción de un compuesto de formula (IV) en donde Hal representa un átomo de halógeno y X , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definieron en la formula (I),

con un tiol $R^{14}-Z-S-H$, en donde R^{14} y Z son como se definieron en la formula (I) en la presencia de una sal de cobre (I); o

(d) cuando W representa $-S-$ y Z representa un enlace sencillo o $-CH_2-$, la
5 reacción de un compuesto de formula (V)

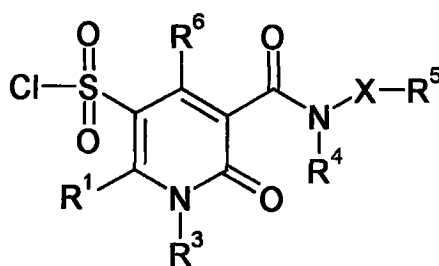


(V)

en donde X , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definieron en la formula (I),

10 con un electrófilo $R^{14}-Z-L^2$ en donde L^2 representa un grupo saliente tal como halógeno y R^{14} y Z son como se definieron en la formula (I); o

(e) cuando W representa $-SO_2-$ y Z representa $-NR^{25}-$, la reacción de un
15 compuesto de formula (VI)



(VI)

en donde X , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definieron en la formula (I),

con una amina $R^{14}-NHR^{25}$, en donde R^{14} y R^{25} son como se definieorn en la
20 formula (I); o

(f) cuando W representa un grupo sulfinilo ($-S(O)-$) o un sulfonilo ($-S(O)_2-$), oxidar el compuesto correspondiente, en donde W representa un grupo tio ($-S-$);

y opcionalmente después de (a), (b), (c), (d), (e) o (f), realizar uno o más de los siguientes:

- convertir el compuesto obtenido a un compuesto adicional de la invención
- 5 • formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

En el proceso (a), la reacción puede convenientemente llevarse a cabo en un solvente orgánico tal como diclorometano o N-metilpirrolidinona a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 °C al punto de ebullición del solvente. Se es necesario o se desea, se puede agregar una base y/o un
10 reactivo de acoplamiento tal como HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol), HOBt (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol) o DIEA (N,N-diisopropiletilamina).

15 En el proceso (b), la reacción puede llevarse a cabo convenientemente en un solvente orgánico tal como DMF, NMP o tolueno o una mezcla de los mismos a temperatura elevada (p.e. por encima de la temperatura ambiente, 20°C), por ejemplo, en el rango de 50 °C a 150 °C y en la presencia de un catalizador de metal de transición adecuado tal como bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio. Se es
20 necesario o se desea, se puede agregar una base tal como carbonato de potasio.

En el proceso (c), la reacción puede llevarse a cabo convenientemente en un
25 solvente orgánico tal como acetonitrilo a temperatura elevada (p.e. por encima de la temperatura ambiente, 20°C), por ejemplo, en el rango de 50 °C al punto de ebullición, y en la presencia de una sal tal como yoduro de cobre (I) y una amina tal como (±)-trans-ciclohex-1,2-diamina.

30 En el proceso (d), la reacción puede llevarse a cabo convenientemente en un solvente orgánico tal como acetonitrilo o dioxano a temperatura elevada (p.e. por encima de la temperatura ambiente, 20°C), por ejemplo, en el rango de 40 °C al punto de ebullición, y en la presencia de una sal tal como yoduro de cobre (I) y una amina tal como (±)-trans-ciclohex-1,2-diamina. Alternativamente, la
35 reacción puede realizarse en la presencia de una base tal como carbonato de cesio.

En el proceso (e), la reacción puede llevarse a cabo convenientemente en un solvente orgánico tal como tetrahidrofurano, opcionalmente en la presencia de una base.

5

En el proceso (f), la oxidación puede convenientemente realizarse usando peróxido de hidrógeno o peryodato de sodio. Otros oxidantes adecuados serán fácilmente obvios para el experto en la técnica.

- 10 Los procesos específicos para la preparación de los compuestos de Formula (I) se revelan dentro de la sección de Ejemplos de la presente descripción. Tales procesos forman un aspecto de la presente invención.

- 15 Los materiales de partida necesarios están disponibles comercialmente, son conocidos en la literatura o se pueden preparar usando técnicas conocidas. Los procesos específicos para la preparación de ciertos materiales de partida claves se revelan en la sección de Ejemplos de la presente descripción y tales procesos forman un aspecto de la presente invención.

- 20 Los compuestos de formula (I) pueden ser convertidos a compuestos adicionales de formula (I) usando procedimientos estándar.

- 25 Los expertos en la técnica apreciarán que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo o amino pueden necesitar estar protegidos por grupos protectores. Así, la preparación de los compuestos de formula (I) puede involucrar, en una etapa apropiada, la adición y/o remoción de uno o más grupos protectores.

- 30 La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

- 35 Los compuestos de formula (I) anterior pueden ser convertidos a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente una sal de adición de ácido tal como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato,

maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metaoesulfonato o *p*-toluensulfonato.

Los compuestos de formula (I) son capaces de existir en formas estereoisométicas. Se entenderá que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de formula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. Es uso de tautómeros y mezclas de los mismos también forma un aspecto de la presente invención. Las formas enantioméricamente puras son particularmente deseadas.

Los compuestos de formula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores de las serina proteasas tales como proteinasa 3 y elastasa pancreática y, especialmente, elastasa neutrófila humana, y pueden por lo tanto ser de beneficio en el tratamiento o profilaxis de enfermedades y condiciones inflamatorias.

Ejemplos de tales condiciones incluyen: síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), fibrosis quística, enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y lesión isquémica-reperfusión. Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en la modulación de irritantes biológicos endógenos y/o exogenous que causan y/o propagan la aterosclerosis, diabetes, infarto al miocardio; trastornos hepáticos incluyendo, pero sin limitarse a cirrosis, lupus eritematosi sistémico, enfermedad inflamatoria de origen linfoide, incluyendo, pero sin limitarse a linfocitos T, linfocitos B, timocitos; enfermedades autoinmunes, medulla espinal; inflamación de la articulación (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota); inflamación del tracto gastro-intestinal (especialmente enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, pancreatitis y gastritis); inflamación de la piel (especialmente soriasis, eczema, dermatitis); en la metástasis o invasión de tumor; en enfermedad asociada con la degradación incontrolada de la matriz extracelular tal como osteoartritis; en la enfermedad resortiva ósea (tal como osteoporosis y enfermedad de Paget); enfermedades asociadas con angiogénesis aberrante; el remodelamiento de colágeno mejorado asociado con la diabetes, enfermedad peryodontal (tal como gingivitis), ulceración de la córnea, ulceración de la piel, condiciones post-operatorias (tales como anastomosis colónica) y curación de heridas dérmicas; enfermedades de

desmielinación de los sistemas nervioso central y periférico (tal como esclerosis múltiple); enfermedad relacionada con la edad tal como demencia, enfermedades inflamatorias de orígenes cardiovasculares; enfermedades granulomatosas; enfermedades renales incluyendo, pero sin limitarse a nefritis y poliarteritis; cáncer; hipertensión pulmonar, venenos ingeridos, contactos de piel, picaduras, mordeduras; asma; rinitis; progresión de la enfermedad por VIH; para minimizar los efectos del rechazo de órgano en el trasplante de órgano incluyendo, pero sin limitarse a órganos humanos; y terapia de reemplazo de inhibidores de proteinasa.

10

Así, la presente invención provee un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente para uso en terapia.

15

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

20

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se hagan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar en concordancia.

25

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante al tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo, o se considera de otra forma que están en riesgo aumentado de la enfermedad o condición en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición particular incluyen generalmente aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellas que han sido identificadas por pruebas genéticas o selección que son particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o condición.

30

35

La invención también provee un método para tratar, o reducir el riesgo de una enfermedad o condición en la cual la inhibición de la actividad de elastasa neutrófila es benéfica, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de

formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente.

La invención provee aún además un método para tratar, o reducir el riesgo de una enfermedad o condición inflamatoria, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente.

En particular, los compuestos de esta invención se pueden usar en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), fibrosis quística, enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), hipertensión pulmonar, asma, rinitis, lesión por isquemia-reperfusión, artritis reumatoide, osteoartritis, cáncer, aterosclerosis y lesión de la mucosa gástrica.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por su puesto con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosis diaria del compuesto de la invención puede estar en el rango de 0.05 mg/kg a 100 mg/kg.

Los compuestos de formula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar por sí mismos pero generalmente serán administrados en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal de formula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

30

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99 %p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80 %p, aún más preferiblemente de 0.10 a 70 %p, e incluso más preferiblemente de 0.10 a 50 %p, del ingrediente activo, todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

35

76

La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

La invención provee además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas tópicamente (p.e., a la piel o al pulmón y/o vías aéreas) en la forma, p.e., de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones en polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalados conocidos como el Turbuhaler®; o sistémicamente, p.e., mediante administración oral en la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o mediante administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones; o mediante administración subcutánea; o mediante administración rectal en la forma de supositorios; o transdérmicamente.

15

20

Las formulaciones en polvo seco y aerosoles de HFA presurizados de los compuestos de la invención pueden ser administradas mediante inhalación oral o nasal. Para inhalación, el compuesto está deseablemente dividido finamente. El compuesto finamente dividido tiene preferiblemente un diámetro medio de masa de menos de 10 μm , y puede ser suspendido en una mezcla de propelente con la ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ o sal del mismo, (por ejemplo, ácido oléico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquil sacárido, un surfactante perfluorinado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

25

30

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados mediante un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de dosis única o múltiple, y puede ser un inhalador de polvo seco activado por respiración.

35

Una posibilidad es mezclar el compuesto finamente dividido de la invención con una sustancia vehículo, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un alcohol de

azúcar, u otro poliol. Vehículos adecuados son azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Alternativamente, el compuesto finamente dividido puede estar recubierto por otra sustancia. La mezcla en polvo puede también ser
5 dispensada en cápsulas de gelatina duras, conteniendo cada una la dosis deseada del compuesto activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se rompen durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado puede
10 ser llenado en el depósito de fármaco de un inhalador de dosis multiples, por ejemplo, el conocido como el Turbuhaler® en el cual la unidad de dosis mide la dosis deseada que es luego inhalada por el paciente. Con este sistema el ingrediente activo, con o sin una sustancia vehículo, es liberado al paciente.

15 Para administración oral, el compuesto de la invención puede ser mezclado con un adyuvante o un vehículo, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio,
20 polietilen glicol, una cera, parafina, y similares, y luego comprimido en tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se describió anteriormente, pueden ser recubiertos con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, la tableta puede ser recubierta con un polímero
25 adecuado disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas, el compuesto de la invención puede ser mezclado con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilen glicol. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos del compuesto
30 usando cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente para tabletas. También se pueden llenar en cápsulas de gelatina duras formulaciones líquidas o semi sólidas del compuesto de la invención.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en la forma de
35 jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de la invención, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilen glicol. Opcionalmente, tales preparaciones líquidas pueden contener

91
agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como un agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

- 5 Los compuestos de la invención también pueden ser administrados en conjunción con otros compuestos usados para el tratamiento de las condiciones anteriores.

La presente invención se explicará ahora mejor con referencia a los siguientes
10 ejemplos ilustrativos.

Métodos Generales

Los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C fueron registrados en un instrumento
15 Varian *Inova* 400 MHz o un Varian *Mercury-VX* 300 MHz. Los picos centrales de cloroformo- d (δ_{H} 7.27 ppm), dimetilsulfóxido- d_6 (δ_{H} 2.50 ppm), acetonitrilo- d_3 (δ_{H} 1.95 ppm) o metanol- d_4 (δ_{H} 3.31 ppm) fueron usados como referencias internas. La cromatografía de columna se realizó usando gel de sílice (0.040-0.063 mm, Merck). A menos que se indique de otra forma, los materiales de
20 partida estaban disponibles comercialmente. Todos los solventes y reactivos comerciales fueron de grado de laboratorio y se usaron como se recibieron.

Se usó el siguiente método para el análisis de LC/MS:

25 Instrumento Agilent 1100; Columna Waters Symmetry 2.1 x 30 mm; Masa APCI; Velocidad de flujo 0.7 ml/min; longitud de onda 254 nm; Solventa A: agua + 0.1% de TFA; Solvente B: acetonitrilo + 0.1% de TFA; Gradiente 15-95%/B 8 min, 95% B 1 min.

30 La cromatografía analítica se corrió en una Columna C_{18} Symmetry, 2.1 x 30 mm con tamaño de particular de 3.5 μm , con acetonitrilo/agua/0.1% de ácido trifluoroacético como fase móvil en un gradiente de 5% a 95% de acetonitrilo durante 8 minutos a un flujo de 0.7 ml/min.

35 Las abreviaturas o términos usados en los ejemplos tienen los siguientes significados:

93

	HATU:	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOAT:	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	NMP:	1-N-metil-2-pirrolidinona
5	THF:	Tetrahidrofurano
	TFA:	ácido trifluoroacético
	DMF:	N,N-dimetilformamida
	DCM:	Diclorometano
	DIPEA:	N,N-Diisopropiletilamina
10	EtOAc:	Acetato de etilo
	MeOH:	Metanol
	MeCN:	Acetonitrilo
	EtOH:	Etanol
	NaS ₂ O ₄ :	Hidrosulfito de sodio
15	DMSO:	Sulfóxido de dimetilo
	MP:	Material de Partida
	Exj:	Ejemplo
	Ac:	Acuoso
	HOAc:	Ácido acético
20	TA:	Temperatura ambiente
	DABCO:	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.

Ejemplo 1

N-ciclopropil-5-[(4-metoxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Una mezcla de *N*-ciclopropil-5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (MP3, 25 mg, 0.054 mmol), tributil-[(4-metoxifenil)tio]estano (28 mg, 0.065 mmol), paladio-tri-*ter*-butilfosfina (1:2) (2.6 mg, 0.005 mmol) y NMP (1 ml) bajo argón se calentó en un microondas hasta 150 °C por 10 min. Después de la filtración, el compuesto crudo fue purificado en una columna C8 Xterra usando un gradiente de acetonitrilo/agua. El residuo obtenido a la evaporación se disolvió en ácido acético (3 ml) y se adicionó peróxido de hidrógeno (35% en agua, 100 µl). La mezcla se agitó por 3h a temperatura ambiente. Luego se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y evaporada. El residuo fue purificado en una columna C8 Xterra usando un

gradiente de acetonitrilo/agua. La liofilización de la mezcla produjo el compuesto del título (10 mg, 38 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.07 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.35 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 0.77 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 2H), 0.52 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 2H);

APCI-MS m/z: 491.2 [MH⁺]

Ejemplos 2 a 13

Los siguientes compuestos fueron sintetizados usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 1.

Ej.	Compuesto	RMN ¹ H	m/z	MP
2	2-oxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.26 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.87 - 7.72 (m, 3H), 7.67 - 7.53 (m, 3H), 3.33 - 3.09 (m, 6H), 2.16 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.86 (quinteto, J = 7.6 Hz, 2H), 1.62 (quinteto, J = 6.9 Hz, 2H)	532.1	MP2
3	5-[(4-bromofenil)sulfinil]-6-metil-N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 6H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.60 - 4.46 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	667.0 , 669.0	MP1

4	5-[(2,4-dimetoxibencil)sulfinil]-6-metil- <i>N</i> -[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.74 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.95 - 7.78 (m, 4H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.59 - 6.48 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.25 (dd, $J = 11.9, 9.8$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 12.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 6H), 3.18 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	663.0	MP1
5	5-[(4-cianofenil)sulfinil]- <i>N</i> -ciclopropil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.05 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.01 - 7.74 (m, 6H), 2.76 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.45 (q, $J = 3.7$ Hz, 2H).	486.1	MP3
6	<i>N</i> -{[5-(ciclopropilsulfonil)-piridin-2-il]metil}-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.93 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.94 (dd, $J = 2.4, 0.7$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 - 7.51 (m, 9H), 4.69 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 1.19 - 1.00 (m, 4H)	602.1	MP4
7	6-metil-5-(metilsulfinil)- <i>N</i> -{[5-(metilsulfonil)-piridin-2-il]metil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.96 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 8.03 - 7.72 (m, 4H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.78 (d, $J = 3.3$ Hz, 3H), 2.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H)	528.1	MP5

8	<i>N</i> -ciclopropil-5-[(3-metoxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.07 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.77 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.30 (dd, $J = 4.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.90 - 2.87 (m, 1H), 2.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.51 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H)	491.1	MP3
9	<i>N</i> -ciclopropil-5-[(2-metoxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.16 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.07 (dt, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.41 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 0.79 - 0.72 (m, 2H), 0.55 - 0.46 (m, 2H)	491.2	MP3
10	5-[(4-cianofenil)sulfinil]- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-2-hidroxiopropil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.35 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 3H), 7.81 - 7.77 (m, 3H), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 2.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)	504.1	MP6
11	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	8.41 (s, 2H), 8.31 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.97 - 7.72 (m, 6H), 2.34 (s, 3H)	446.0	MP7

12	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil- <i>N</i> -[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.97 - 7.77 (m, 7H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)	614.0	MP1
13	5-[(2-cianoetil)sulfinil]-6-metil- <i>N</i> -[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.75 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.99 - 7.76 (m, 5H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.67 - 4.51 (m, 2H), 3.41 - 3.19 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.02 - 2.77 (m, 2H), 2.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H)	566.4	MP1

Ejemplo 14

5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-ciclopropil-1-(3,5-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A una mezcla de *N*-ciclopropil-1-(3,5-difluorofenil)-5-yodo-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (MP8, 25 mg, 0.058 mmol), yoduro de cobre (I) (1.9 mg, 0.01 mmol) y ($\pm$)-*trans*-ciclohexano-1,2-diamina (1.14 mg, 0.01 mmol) en acetonitrilo (1.5 ml), se le agregó 4-mercaptobenzonitrilo (10 mg, 0.075 mmol) y la mezcla fue calentada en un reactor de microondas hasta 90 °C por 15 min. El residuo obtenido a la evaporación fue entonces diluido con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y evaporada. Al residuo disuelto en ácido acético (1 ml) se le agregó peróxido de hidrógeno (35% en agua, 0.10 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El compuesto fue entonces purificado en una columna C8 Xterra usando un gradiente de acetonitrilo/agua. La liofilización de las fracciones recolectadas produjo el compuesto del título (3 mg, 7%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J = 6.7, 1.7$ Hz, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 0.80 - 0.76 (m, 2H), 0.54 - 0.49 (m, 2H);

APCI-MS m/z : 454.0 [MH⁺].

Ejemplos 15 a 43

Los siguientes compuestos fueron sintetizados usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 14.

Ej.	Compuesto	RMN ¹ H	m/z	MP
15	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-N- {[5-(etilsulfonyl)piridin-2- il]metil}-6-metil-2-oxo-1-[3- (trifluorometil)-fenil]-1,2- dihidropiridin-3- carboxamida	10.05 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 5.9, 2.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 11.0 Hz, 5H), 7.75 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.13 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 3H)	615.5	MP9
16	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1- (3,5-difluorofenil)-N-[[5- (etilsulfonyl)piridin-2- il]metil]-6-metil-2-oxo-1,2- dihidropiridin-3- carboxamida	9.85 (t, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.83 (d, 2H), 3.14 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.32 - 1.26 (m, 3H)	597.2	MP10
17	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1- (3,5-diclorofenil)-N-[[5- (etilsulfonyl)piridin-2- il]metil]-6-metil-2-oxo-1,2- dihidropiridin-3- carboxamida	9.79 (t, 1H), 8.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	629.2	MP11

18	5-[(4-cianofenil)sulfinil]- <i>N</i> ,6-dimetil-2-oxo-1-[3- (trifluorometil)fenil]-1,2- dihidropiridin-3- carboxamida	9.06 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.10 (quinteto, $J = 2.1$ Hz, 3H), 7.97 - 7.92 (m, 4H), 7.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H)	446.2	MP12
19	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1- (3,5-diclorofenil)- <i>N</i> ,6- dimetil-2-oxo-1,2- dihidropiridin-3- carboxamida	8.95 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.90 - 7.86 (m, 3H), 7.72 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 2H), 2.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H)		MP13
20	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1- (3,5-difluorofenil)- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> - imidazol-4-il)etil]-6-metil-2- oxo-1,2-dihidropiridin-3- carboxamida	9.18 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (dt, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 2H), 7.88 (dt, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 3H), 3.55 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H)	492.1	MP14
21	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1- (3,5-difluorofenil)-6-metil- <i>N</i> -(2-morfolin-4-ilet)-2- oxo-1,2-dihidro-piridin-3- carboxamida		527.1	MP15
22	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1- (3,5-difluorofenil)- <i>N</i> ,6- dimetil-2-oxo-1,2-dihidro- piridin-3-carboxamida	9.01 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.07 (tt, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 2H), 2.91 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 2.49 (s, 3H)	428.2	MP16
23	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6- metil- <i>N</i> -[(3-metilisoxazol-5- il)metil]-2-oxo-1-[3- (trifluorometil)-fenil]-1,2- dihidropiridin-3- carboxamida	9.55 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.87 (m, 6H), 6.11 (s, 1H), 4.53 (m, Hz, 2H), 2.36 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 2.16 (d, $J = 9.7$ Hz, 3H)	541.0	MP17

24	<i>N</i> -ciclopropil-5-[(4-hidroxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluoromethi)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.39 (s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 2.88 (dq, <i>J</i> = 7.2, 3.7 Hz, 2H), 2.42 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 0.81 (dt, <i>J</i> = 8.5, 1.2 Hz, 2H), 0.54 (dd, <i>J</i> = 10.0, 4.1 Hz, 2H)	477.1	MP3
25	5-[(4-cianofenil)sulfinil]- <i>N</i> -[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.20 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 8.02 - 7.73 (m, 7H), 7.65 (s, 1H), 4.15 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.24 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.99 (quinteto, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H)	554.2	MP18
26	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo- <i>N</i> -[3-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.20 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 3H), 8.03 - 7.78 (m, 6H), 7.68 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 4.34 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.99 (quinteto, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H)	555.4	MP19
27	5-[(4-cianofenil)sulfinil]- <i>N</i> -[(1-hidroxiciclopropil)-metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.35 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.13 - 7.78 (m, 9H), 3.31 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 0.57 - 0.38 (m, 4H)	516.2	MP20
28	1-(3-cianofenil)-5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil- <i>N</i> -[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	δ 9.80 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 4H), 7.92 - 7.81 (m, 4H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.28 (s, 3H)	572.2	MP5

29	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-N-(2-metoxietil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.21 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.24 - 7.78 (m, 8H), 3.46 - 3.30 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)	504.1	MP21
30	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.27 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.98 - 7.78 (m, 6H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)	518.5	MP22
31	5-[(4-clorofenil)sulfinil]-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.66 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.89 - 7.66 (m, 8H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.54 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	623.3 625.3	MP1
32	6-metil-5-[(4-metilfenil)sulfinil]-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.67 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 4H), 7.59 (dd, $J = 6.5, 1.7$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.54 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H)	603.1	MP1
33	6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-5-[(4-nitrofenil)sulfinil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.63 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 9.0, 0.9$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.05 - 7.77 (m, 8H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)	634.0	MP1

34	6-metil- <i>N</i> -[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfinil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.64 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.04 - 7.77 (m, 10H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.53 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)	657.0	Mp1
35	5-[[4-(acetilamino)fenil]sulfinil]-6-metil- <i>N</i> -[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	10.26 (s, 1H), 9.68 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 6H), 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.54 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 2.07 (s, 3H)	646.1	MP1
36	5-[(4-etilfenil)sulfinil]-6-metil- <i>N</i> -[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.68 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 4H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 4H), 4.54 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.68 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.31 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)	617.1	MP1
37	5-[(4-fluorofenil)sulfinil]-6-metil- <i>N</i> -[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 6H), 7.54 - 7.43 (m, 4H), 4.23 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	607.3	MP1

38	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-1-(3-metilfenil)-N-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.90 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 2H), 7.90 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 4.67 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)	561.1	MP5
39	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-N-etil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.08 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.04 - 7.76 (m, 6H), 3.23 (ddd, $J = 20.1, 7.3, 2.1$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	474.0	MP23
40	5-[(4-clorofenil)sulfinil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.02 - 7.65 (m, 8H), 2.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.32 (s, 3H)	469.3 , 471.2	MP24
41	N-etil-5-[(4-fluorofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.12 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.04 - 7.72 (m, 6H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.30 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	467.3	MP23
42	5-[(4-fluorofenil)sulfinil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.02 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.03 - 7.73 (m, 6H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 2.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.31 (s, 3H)	453.2	MP24
43	5-[(4-bromofenil)sulfinil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.01 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 4H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.74 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 2.31 (s, 3H)	515.2 , 513.2	MP24

Ejemplo 44

5-[(4-cianofenil)sulfinil]-N-(2-hidroxietil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5 A una mezcla de ácido 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (MP25, 25 mg, 0.056 mmol) y HATU (21 mg, 0.056 mmol) en NMP (1 ml) se le agregó etanol amina (7 mg, 0.12 mmol) y DIPEA (0.12 mmol). La reacción fue calentada en un reactor de microondas hasta 50 °C por 10 min. El compuesto crudo fue entonces
10 purificado en una columna C8 Xterra usando un gradiente de acetonitrilo/agua. La liofilización produjo el compuesto del título (1 mg, 4%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.84 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J =
15 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 2H), 3.76 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H);
APCI-MS m/z: 490.0 [MH⁺].

Ejemplos 45 a 55

20

Los siguientes compuestos fueron sintetizados usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 44.

Ej.	Compuesto	RMN ¹ H	m/z	MP
45	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-N-(ciclopropilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.09 (s, 1H), 8.66 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 6H), 7.51 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.22 (ddd, J = 7.1, 5.5, 1.8 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 1.00 - 0.91 (m, 1H), 0.47 (dt, J = 7.8, 5.0 Hz, 2H), 0.19 (dd, J = 14.7, 1.3 Hz, 2H)	500.1	MP25

785

46	<i>N</i> -metil-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.08 (q, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.86 - 7.72 (m, 3H), 7.66 - 7.53 (m, 3H), 2.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H)	421.0	MP26
47	<i>N</i> -(cianometil)-5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.51 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.02 - 7.82 (m, 6H), 4.24 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)	485.0	MP25
48	5-[(4-cianofenil)sulfinil]- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.20 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 5.1$ Hz, 6H), 7.89 (m, 1H), 7.40 (s, 2H), 2.85 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)	540.1	MP25
49	5-[(4-cianofenil)sulfinil]- <i>N</i> -(2-hidroxiopropil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.24 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.32 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 8.00 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 5H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.99 (dd, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 3H)	504.1	MP25
50	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil- <i>N</i> -(2-morfolin-4-ilet)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.16 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 4H), 3.49 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.34 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 9H)	559.1	MP25

51	5-[(4-cianofenil)sulfinil]- <i>N</i> -(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.30 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 3H), 7.49 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 3.60 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.32 - 1.30 (m, 6H)	518.1	MP25
52	5-[(4-cianofenil)sulfinil]- <i>N</i> ,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	8.98 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 3H), 7.79 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 4.8, 2.3$ Hz, 3H), 2.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H)	460.0	MP25
53	5-[(4-cianofenil)sulfinil]- <i>N</i> -[(2 <i>R</i>)-2-hidroxiopropil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.35 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 3H), 7.81 - 7.77 (m, 3H), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 2.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)	504.1	MP25
54	5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo- <i>N</i> -[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.15 (t, 1H), 8.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 5H), 3.31 - 3.23 (m, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.86 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.61 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H)	571.1	MP25
55	5-[(4-cianofenil)sulfinil]- <i>N</i> -(2-metoxipropil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.19 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.33 - 8.31 (m, 1H), 8.13 - 7.78 (m, 8H), 3.48 - 3.31 (m, 2H), 3.29 - 3.11 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.00 (m, 3H)	518.0	MP25

Ejemplo 56

6-metil-5-(metilsulfonil)-N-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5 A partir de la reacción, usando el material de partida MP5 en la cual se aisló el Ejemplo 7, la sulfona del título fue aislada (8 mg).

10 RMN ¹H (399.99 MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 2.39 (s, 3H);
APCI-MS m/z: 544.0 (MH⁺).

Ejemplos 57 a 64

15

Los siguientes compuestos de sulfona se aislaron a partir de las reacciones descritas previamente produciendo los compuestos de sulfóxido correspondientes, o se prepararon análogamente al Ejemplo 14.

Ej.	Compuesto	RMN ¹ H	m/z	MP
57	2-oxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-(fenilsulfonil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.17 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.91 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.23 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.87 (quinteto, J = 7.5 Hz, 2H), 1.64 (quinteto, J = 6.9 Hz, 2H)	548.1	MP2

58	5-[(4-cianofenil)sulfonil]- <i>N</i> ,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.25 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.87 (dd, $J = 14.6, 8.2$ Hz, 3H), 7.77 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.36 (s, 3H)	492.1	MP7
59	✓ 5-[[4-(acetilamino)fenil]-sulfonil]-6-metil- <i>N</i> -[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	10.42 (s, 1H), 9.63 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 - 7.72 (m, 9H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.59 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)	662.1	MP1
60	5-[(4-etilfenil)sulfonil]-6-metil- <i>N</i> -[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.62 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 - 7.75 (m, 7H), 7.58 - 7.47 (m, 4H), 4.59 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.71 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)	633.4	MP1
61	5-[(4-cianofenil)sulfonil]- <i>N</i> ,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.22 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.86 (dd, $J = 13.0, 8.3$ Hz, 3H), 7.76 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 2.37 (s, 3H)	476.0	MP24
62	5-[(4-cianofenil)sulfonil]- <i>N</i> -(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.87 (dd, $J = 15.0, 8.2$ Hz, 3H), 7.77 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 1.2$ Hz, 6H)	534.1	MP22

63	<i>N</i> -[(3-ciclopropilisoxazol-5-il)metil]-6-metil-5-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.54 (t, <i>J</i> =6.1, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =7.8, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H)	496.0	MP27
64	5-[(6-cianopiridin-3-il)sulfonil]- <i>N</i> ,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.25 (dd, <i>J</i> = 1.9, 0.4 Hz, 1H), 8.97 - 8.88 (m, 2H), 8.64 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.82 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.81 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H)	477.1	MP24

Ejemplo 65

6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-5-({4-[(trimetilsilil)ethinil]fenil}sulfinil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Se mezclaron 4-bromobenconitiol (177 mg, 1 mmol), cloruro de tributilestanil (325 mg) y carbonato de potasio (0.5 g) en acetonitrilo y se agitaron durante la noche. La mezcla fue filtrada y evaporada y el residuo se disolvió en DMF (4 ml). Se agregaron 5-yodo-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, material de partida MP1 (590 mg) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (25 mg). La mezcla fue desgasificada mediante burbujeo de argón por 2 min, y fue entonces calentada en un reactor de microondas a 150 °C por 15 min. La mezcla de reacción fue dividida entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica fue filtrada y evaporada para dar un residuo marrón que fue purificado adicionalmente mediante HPLC para dar el sulfuro. El sulfuro se disolvió en HOAc (2 ml). Se agregó peróxido de hidrógeno (0.5 ml de una solución ac. al 35%) y la mezcla se calentó hasta 50 °C por 30 min, tiempo al cual la mezcla fue inyectada y purificada en una HPLC, para dar 5-[(4-bromofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (60 mg).

Se disolvieron 5-[(4-bromofenil)sulfinil]-6-metil-N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (180 mg) y DABCO (90 mg) en DMF (10 ml). Se agregó etinil(trimetil)silano (0.10 ml) seguido por bis(tri-*ter*-butilfosforanil)paladio (40 mg). La mezcla de reacción se agitó por 72 h y luego se dividió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica fue evaporada y el residuo fue purificado mediante HPLC para dar el compuesto del título (50 mg).

RMN ¹H (299.946 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 4H), 7.73 - 7.65 (m, 4H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.61 - 4.45 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 0.24 (s, 9H); APCI-MS *m/z*: 685.3.

Ejemplo 66

5-[(4-etinilfenil)sulfinil]-6-metil-N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

La 5-[(4-bromofenil)sulfinil]-6-metil-N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, intermediario preparado en el Ejemplo 65, (1.68 g, 2.5 mmol) y DABCO (1.4 g, 12.5 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml). Se agregó etinil(trimetil)silano (0.80 ml) seguido de bis(tri-*ter*-butilfosforanil)paladio (100 mg, 0.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C por 3h y luego se vertió en hielo triturado. El precipitado fue recolectado y secado y se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna para dar 6-metil-N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-5-[(4-[(trimetilsilil)ethinil]fenil)sulfinil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. Este material se disolvió en MeOH (30 ml) y se agregó fluoruro de cesio (0.5 g). Después de 10 min la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se filtró a través de sílice (20 g). El solvente fue removido y el residuo fue purificado mediante HPLC para dar el compuesto del título (475 mg).

RMN ¹H (399.99 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 4H), 7.74 - 7.68 (m, 4H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.61 - 4.46 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.33 (s, 3H);

APCI-MS *m/z*: 613.3 (MH⁺).

110

Ejemplo 67

6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-[4-(fenilethinil)fenil]sulfinil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5 La 5-[(4-etinilfenil)sulfinil]-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 66, 61 mg, 0.1 mmol), DABCO (100 mg) y yodobenceno (0.15 ml) se mezclaron en DMF (2 ml). Se agregó bis(tri-*ter*-butilfosforanil)paladio (25 mg) y la mezcla se agitó a 50 °C por 2 h, luego se filtró a través de sílice (2 g). La evaporación de los
10 solventes produjo un residuo oleoso que fue purificado mediante HPLC para dar el compuesto del título (15 mg).

RMN ¹H (399.99 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 7H), 7.63 - 7.55 (m, 3H), 7.53 - 7.41 (m, 5H), 4.54 (dd, *J* = 14.1, 6.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H);
15

APCI-MS *m/z*: 689.1 (MH⁺).

Ejemplo 68

20 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-[4-prop-1-in-1-ilfenil]sulfinil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 67.

25 RMN ¹H (399.99 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 4H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.53 (td, *J* = 14.9, 9.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.07 (s, 3H);

30 APCI-MS *m/z*: 627.2 (MH⁺).

Ejemplo 69

5-[(5-cianopiridin-2-il)sulfinil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

35

La 5-yodo-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (MP24, 8.0 g) en acetonitrilo seco (150 ml) fue desgasificada con

112

argón. Se agregaron 2,4-dimetoxibencil tiol (*Synth. Commun.* 1998, 28, 3219-3233) (5.0 g), ($\pm$)-*trans*-1,2-diaminociclohexano (3.1 g) y yoduro de cobre (I) (0.35 g) en sucesión, y la mezcla se calentó hasta reflujo durante la noche bajo argón. Después de enfriamiento hasta TA, la mezcla fue filtrada a través de celita, el filtrado fue concentrado y el residuo se disolvió en DCM (500 ml) y se lavó con salmuera. Los orgánicos fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y evaporados. El residuo fue purificado mediante cromatografía (SiO_2 , gradiente de DCM-heptano-acetato de etilo 1:2:1 a 1:1:2) para dar 5-[(2,4-dimetoxibencil)tio]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (8.13 g).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.15 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.78 (s, 3H).
APCI-MS m/z : 493.1 (MH^+).

Se disolvió la 5-[(2,4-dimetoxibencil)tio]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (1.0 g) en 1,2-dicloroetano seco (40 ml), se agregó ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante la noche. La mezcla fue evaporada y luego re-evaporada directamente con acetato de etilo (3 x 50 ml) para dar 5-mercapto-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida como un sólido blanco que se usó en pasos posteriores sin purificación adicional.
APCI-MS m/z : 343.1 (MH^+).

Se recuperaron 5-mercapto-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (690 mg) y 6-cloronicotinonitrilo (277 mg) en dioxano (30 ml), se agregó Cs_2CO_3 (650 mg) y la mezcla resultante se agitó bajo argón a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada, disuelta en DCM (100 ml) y lavada con salmuera. Los orgánicos fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y evaporados. El residuo fue purificado mediante HPLC para dar 5-[(5-cianopiridin-2-il)tio]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (530 mg).

35

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.14 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.6$

743

Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.15 (s, 3H).

APCI-MS m/z : 445.1 (MH^+).

- 5 La 5-[(5-cianopiridin-2-il)tio]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (500 mg) fue recuperada en ácido acético (6 ml), se agregó peróxido de hidrógeno (33%, 1.5 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción fue cromatografiada (HPLC) para dar el sulfóxido del título (375 mg).

10

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (ddd, $J = 7.1, 1.7, 0.4$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.24 (dtd, $J = 8.2, 1.0, 0.1$ Hz, 1H), 8.01 - 7.71 (m, 4H), 2.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.35 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H),

- 15 APCI-MS m/z : 461.1 (MH^+).

Ejemplos 70 a 76

- Los siguientes compuestos fueron sintetizados usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 69.

20

Ej.	Compuesto	RMN 1H	m/z
70	6-({2-metil-5-(metilcarbamoil)-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-il}sulfinil)nicotinamida	9.07 - 8.96 (m, 2H), 8.53 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.02 - 7.73 (m, 5H), 2.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H)	479.0
71	5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfinil]- <i>N</i> ,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.00 (s, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.76 (dd, $J = 4.8, 2.1$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 8.01 - 7.72 (m, 4H), 2.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.33 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H)	499.9 , 471.9

72	5-[(5-bromopiridin-2-il)sulfinil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.00 (s, 1H), 8.82 (dd, J = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 2H), 8.03 - 7.72 (m, 5H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H)	515.9, 513.9
73	5-[(5-cianopiridin-2-il)sulfinil]-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.64 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 9.13 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.72 (m, 6H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.53 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.36 (d, J = 0.9 Hz, 3H)	615.0
74	5-[(5-bromopirimidin-2-il)sulfinil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.21 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 9.02 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.66 (m, 4H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.27 (d, J = 1.4 Hz, 3H)	514.9, 516.9
75	5-[(6-bromopiridazin-3-il)sulfinil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.00 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.71 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.33 (d, J = 1.6 Hz, 3H)	515.2, 517.1

Ejemplo 76

5-[(6-cianopiridin-3-il)sulfinil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Una mezcla de 5-mercapto-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, el intermediario descrito en el Ejemplo 69, (690 mg), 5-cloropiridin-2-carbonitrilo (277 mg) y (-)-trans-1,2-diaminociclohexano (118 mg) en acetonitrilo seco (10 ml) fue desgasificada con argón. Se agregó yoduro de cobre (I) (95 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a 82 °C. La mezcla fue enfriada hasta TA, filtrada a través de celita, el filtrado fue concentrado, el residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con salmuera.

114

Los orgánicos fueron secados (Na₂SO₄), filtrados y evaporados. El residuo fue purificado mediante HPLC para dar 5-[(6-cianopiridin-3-il)tio]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (328 mg).

APCI-MS m/z: 445.1 (MH⁺).

5

A la 5-[(6-cianopiridin-3-il)tio]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (325 mg) en ácido acético (6 ml) se le agregó peróxido de hidrógeno (33%, 1.5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C. Después de 90 min la mezcla de reacción fue cromatografiada (HPLC) para dar el compuesto del título (218 mg).

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 2H), 8.40 (ddd, J = 7.8, 2.0, 0.4 Hz, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 2H), 8.01 - 7.78 (m, 4H), 2.74 (dd, J = 4.8, 1.1 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H);

15

APCI-MS m/z: 461.1 (MH⁺).

Ejemplos 77 a 78

Los siguientes compuestos fueron sintetizados usando un método análogo al método descrito para el Ejemplo 76.

20

Ej.	Compuesto	RMN ¹ H	m/z
77	5-[(5-ciano-2-tienil)-sulfinil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.03 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.70 (m, 5H), 2.79 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H)	466.3
78	5-(1H-imidazol-2-ilsulfinil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.72 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.70 (m, 7H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 4.59 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	579.0

126

Ejemplo 796-metil-5-[(metilamino)sulfonil]-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5 Se mezclaron bencil tiol (124 mg) y cloruro de tributilestannilo (325 mg) en acetronitrilo (50 ml) y se agitaron durante la noche, tiempo al cual la mezcla fue filtrada a través de una columna corta de sílice que fue lavada con DCM. La evaporación de los solventes produjo un residuo oleoso que se disolvió en DMF (4 ml). Se agregó 5-yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, material de partida MP1
10 (590 mg), seguido por bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (100 mg). La mezcla resultante fue desgasificada pasando argón a través de la solución (5 min) y luego se calentó en un reactor de microondas hasta 150 °C por 15 min. La mezcla de reacción fue dividida entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica fue filtrada y evaporada para dar un residuo sólido que fue purificado mediante
15 recristalización de 2-propanol. El material cristalino resultante se disolvió en HOAc (50 ml). Se agregó agua (5 ml) y se burbujeó cloro a través de la solución por 1 min. Para remover el exceso de cloro, se burbujeó argón por otros 15 min y la mezcla de reacción fue liofilizado para dar cloruro de 2-metil-
20 5-([4-(metilsulfonil)bencil]amino)carbonil)-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-sulfonilo, que se usó en los pasos posteriores sin purificación adicional.

Se disolvió cloruro de 2-metil-5-([4-(metilsulfonil)bencil]amino)carbonil)-6-oxo-
25 1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-sulfonilo (40 mg) en una solución 2M de metilamina en THF (1 ml). Después de 10 min la mezcla fue evaporada hasta sequedad y el residuo purificado mediante HPLC para dar el compuesto del título (42 mg).

30 RMN ¹H (399.99 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 - 7.75 (m, 6H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H);
APCI-MS *m/z*: 558.1 (MH⁺).

35 Ejemplos 80 a 85

793

116

Los siguientes compuestos fueron sintetizados usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 79.

Ej.	Compuesto	RMN ¹ H	m/z
80	5-(anilosulfonil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	10.51 (s, 1H), 9.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.98 - 7.77 (m, 5H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 3H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)	620.1
81	6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-5-[[2-morfolin-4-iletil]amino]sulfonil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.76 (s, 1H), 9.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 - 7.75 (m, 5H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.07 - 3.89 (m, 2H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.02 (m, 11H), 2.32 (s, 3H)	657.1
82	5-[[2-cianoetil](metil)-amino]sulfonil}-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.65 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98 - 7.73 (m, 6H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.88 - 2.80 (m, 5H), 2.30 (s, 3H)	611.1
83	6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-5-[[6-morfolin-4-ilpiridin-3-il]amino]sulfonil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	10.05 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 - 7.74 (m, 6H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.51 - 3.26 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)	706.1

718

84	6-metil- <i>N</i> -[4-(metilsulfonil)bencil]-5-(morfolin-4-ilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.68 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 - 7.80 (m, 5H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.58 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.67 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.09 (dd, <i>J</i> = 14.1, 11.0 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H)	614.1
85	6-metil- <i>N</i> -[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-[(piridin-3-ilamino)sulfonil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	10.88 (s, 1H), 9.62 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.36 (td, <i>J</i> = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 - 7.73 (m, 6H), 7.61 - 7.48 (m, 3H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 13.0, 0.7 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.28 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	621.1

Ejemplo 86

Ácido 2-metil-5-([4-(metilsulfonil)bencil]amino)carbonil)-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-sulfónico

5

Se disolvió el cloruro de 2-metil-5-([4-(metilsulfonil)bencil]amino)carbonil)-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-sulfonilo, intermediario descrito en el Ejemplo 79, (60 mg) en THF (5 ml). Se agregó imidazol (100 mg) y después de 10 min la mezcla fue evaporada hasta sequedad, y el residuo purificado mediante HPLC para dar el compuesto del título (22 mg).

10

RMN ¹H (299.946 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.96 - 7.67 (m, 6H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.58 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H);

15

APCI-MS *m/z*: 565.1 (MH⁺).

Preparación de los Materiales de Partida

20

Los materiales de partida para los Ejemplos 1 a 86 están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante métodos estándar a partir de materiales conocidos. Por ejemplo, las siguientes reacciones son ilustraciones, pero no una limitación, de la preparación de algunos de los materiales de partida.

Material de Partida MP15-yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5 A una solución enfriada con hielo de 3-(trifluorometil)anilina (64.5 g, 0.40 mol) y trietilamina (60 ml) en acetona (700 ml) se le agregó por gotas, etil 3-cloro-3-oxopropanoato (63.6 g, 0.42 mol) en acetona (50 ml). Después de la adición (aprox. 30 minutos) la agitación continuó a TA durante la noche. Los solventes fueron removidos y se agregó agua (1200 ml). El precipitado resultante fue
10 filtrado, lavado totalmente dos veces con agua y entonces secado para producir etil 3-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]propanoato como polvo amarillo (109 g, 99%).

RMN ¹H (399.99 MHz, CDCl₃): δ 9.52 (1H, s); 7.87 (1H, s); 7.78 (1H, d); 7.46
15 (1H, t); 7.39 (1H, d); 4.29 (2H, q); 3.50 (2H, s); 1.35 (3H, t);
APCI-MS m/z: 276.1 [MH⁺].

A una solución de etil 3-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]propanoato (19.2 g, 70 mmol) y metóxido de sodio (7.6 g, 140 mmol) en EtOH (250 ml) se le agregó
20 4-metoxibut-3-en-2-ona (90%) (7.72 g, 77 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción fue sometida a reflujo por 2 h y luego enfriada. Se agregaron agua (50 ml) y NaOH 2M y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Los solventes orgánicos fueron removidos y la mezcla de reacción se extrajo (lavó) con EtOAc. Las fases de agua fueron acidificadas con ácido clorhídrico
25 hasta pH 3-4, un precipitado de color naranja apareció y fue filtrado, lavado con agua y secado. La recrystalización dos veces desde heptano/EtOAc (4:1) produjo ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (12 g, 58%) como un polvo blanco.

30 RMN ¹H (399.99 MHz, CDCl₃): δ 13.68 (1H, s); 8.54 (1H, d); 7.86 (1H, d); 7.79 (1H, t); 7.55 (1H, brs); 7.48 (1H, d); 6.58 (1H, d); 2.16 (3H, s);
APCI-MS m/z: 298.1 [MH⁺].

Una mezcla de ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (7.43 g, 25 mmol), HATU (10.5 g, 27.5 mmol), HOAT (3.75 g, 27.5 mmol) y DIPEA (14.2 ml, 82.5 mmol) en NMP (65 ml) reaccionó por 1 h, luego se agregó clorhidrato de 4-metilsulfonilbencil amina (5.8 g, 26 mmol). Después

de 1 h, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua agitada con hielo (1 L). Se formó un polvo, y la mezcla de agua fue acidificada hasta pH 3 con ácido cítrico (0.5 M), y la agitación continuó por 1h. El precipitado fue filtrado, lavado con agua y secado al vacío durante la noche. La recristalización desde EtOAc produjo 8.1 g (70%) de 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida.

RMN ¹H (399.99 MHz, CDCl₃): δ 10.00 (1H, brt); 8.60 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.53 (3H, m); 7.46 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.10 (3H, s);
APCI-MS m/z: 465.1 [MH⁺].

A una solución de 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (200 mg, 0.43 mmol) en MeCN (1.5 ml) a TA bajo argón, se le agregó ácido trifluorometanosulfónico (1 ml) seguido por *N*-yodosuccinimida (97 mg, 0.43 mmol). Después de 45 min, la mezcla de reacción fue diluida con DCM, lavada con NaHCO₃ acuoso, con NaS₂O₄ acuoso y agua, secada (Na₂SO₄), y evaporada para dar el compuesto del título SM1 (200 mg).

RMN ¹H (399.99 MHz, CDCl₃): δ 9.85 (1H, brt); 8.90 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.76 (2H, m); 7.50 (2H, d); 7.48 (1H, s); 7.40 (1H, d); 4.65 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.32 (3H, s);
APCI-MS m/z: 591.0 [MH⁺].

El material de partida MP1 se usó en la síntesis de los compuestos de los Ejemplos: 3, 4, 12, 13, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 59, 60, 65 y 79.

Materiales de partida MP2 a MP27

Los siguientes compuestos fueron sintetizados usando métodos análogos a los descritos para el MP1.

	Compuesto	RMN ¹ H	m/z	MP en
MP2	5-yodo-2-oxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.43 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.73 (m, 3H), 3.35 - 3.13 (m, 6H), 2.17 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.88 (quintet, J = 7.5 Hz, 2H), 1.66 (quintet, J = 6.9 Hz, 2H).	534.0	Ej. 2, 57
MP3	N-ciclopropil-5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usado directamente en el siguiente paso		1, 5, 8, 9, 24
MP4	N-[[5-(ciclopropilsulfonil)piridin-2-il]metil]-5-yodo-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	10.20 (brs, 1H), 9.04 (d, J =2.1 Hz, 1H), 8.80 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.15 – 8.10 (m, 1H), 7.82 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.3, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H)	604.2	6
MP5	5-yodo-6-metil-N-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	10.00 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.25, 2.39 Hz, 1H), 7.94 – 7.72 (m, 4H), 7.56 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.69 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)		7, 28, 38, 56
MP6	N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usada directamente en el siguiente paso		10

121

MP7	5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usada directamente en el siguiente paso		11, 58
MP8	<i>N</i> -ciclopropil-1-(3,5-difluorofenil)-5-yodo-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridine-3-carboxamida		431.0	14
MP9	<i>N</i> -{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	10.01 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.93 (dd, <i>J</i> = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.72 (m, 4H), 7.57 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.37 (q, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)	605.9	15
MP10	1-(3,5-difluorofenil)- <i>N</i> -{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-5-yodo-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usada directamente en el siguiente paso		16
MP11	1-(3,5-diclorofenil)- <i>N</i> -{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-5-yodo-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usada directamente en el siguiente paso		17
MP12	5-yodo- <i>N</i> -metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida		423.1	18
MP13	1-(3,5-diclorofenil)-5-yodo- <i>N</i> ,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usada directamente en el siguiente paso		19

123

MP14	1-(3,5-difluorofenil)- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)etil]-5-yodo-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usada directamente en el siguiente paso		20
MP15	1-(3,5-difluorofenil)-5-yodo-6-metil- <i>N</i> -(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usada directamente en el siguiente paso		21
MP16	1-(3,5-difluorofenil)-5-yodo- <i>N</i> ,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usada directamente en el siguiente paso		22
MP17	5-yodo-6-metil- <i>N</i> -[(3-metilisoxazol-5-il)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.75 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.82 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)	518.0	23
MP18	<i>N</i> -[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]-5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usada directamente en el siguiente paso		25
MP19	5-yodo-6-metil-2-oxo- <i>N</i> -[3-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usada directamente en el siguiente paso		26
MP20	<i>N</i> -[(1-hidrox ciclopropil)-metil]-5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usada directamente en el siguiente paso		27

123

MP21	5-yodo- <i>N</i> -(2-metoxietil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usada directamente en el siguiente paso		29
MP22	<i>N</i> -(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usada directamente en el siguiente paso		30, 62
MP23	<i>N</i> -(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usada directamente en el siguiente paso		39, 41
MP24	5-yodo- <i>N</i> ,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	Usada directamente en el siguiente paso		40,42, 43,61, 64, 69
MP25	Ácido 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico		447.0	44, 45, 47,48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56
MP26	Ácido 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico	Usada directamente en el siguiente paso		46
MP27	5-yodo-6-metil- <i>N</i> -[(3-ciclopropilisoxazol-5-il)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	9.73 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.82 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 1H), 0.99-0.92 (m, 2H), 0.76-0.67 (m, 2H)	543.9	63

725

MP28**N-[4-(ciclopropilsulfonil)bencil]-5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

5

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el MP1.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 9.86 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.90 (1H, s); 7.83-7.80 (3H, m); 7.75
10 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.49-7.47 (3H, m); 7.40 (1H, d, J 7.8 Hz); 4.66 (2H, t, J 5.7 Hz); 2.42 (1H, m); 2.31 (3H, s); 1.32 (2H, m); 1.01 (2H, m);
APCI-MS m/z: 617 [MH⁺].

Ejemplo 87**6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-(feniltio)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

Se disolvieron tributil(feniltio)estannano (400 mg, 1 mmol) y 5-yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-
20 carboxamida (MP1, 590 mg, 1 mmol) en DMF (3 ml). Se agregó bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (50 mg, 0.1 mmol) y la mezcla fue desgasificada mediante burbujeo de argón a través de la solución, tiempo al cual fue calentada en un horno microondas hasta 150 °C por 45 minutos. La mezcla de reacción fue filtrada y luego se aplicó directamente a HPLC preparativa. Las fracciones
25 apropiadas fueron recolectadas y liofilizadas para dar el compuesto del título como un sólido blanco (480 mg).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9.81 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 -
7.76 (m, 5H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.17 (m, 5H), 4.57 (d, J = 6.2 Hz,
30 2H), 3.17 (s, 3H), 2.20 (s, 3H);
APCI-MS m/z: 572.9 [MH⁺].

Ejemplo 88

6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5 Se mezclaron 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-(feniltio)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 87, 60 mg, 0.1 mmol) y peryodato de sodio (35 mg, 0.15 mmol) en metanol (10 ml) y se agregó agua (2 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Se agregó una segunda porción de peryodato de sodio (50 mg) y la mezcla se agitó por 4h a
10 60 °C tiempo al cual fue enfriada, filtrada a través de una columna corta de sílice y evaporada. El residuo amarillo pálido oleoso fue sometido a HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas fueron recolectadas y liofilizadas para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (9 mg).

15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9.66 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.07 - 7.43 (m, 13H), 4.63 - 4.44 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.34 (s, 3H);
APCI-MS *m/z*: 589.0 [MH⁺].

Ejemplo 89

6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-(fenilsulfonil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Se disolvió 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-(feniltio)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 87, 70 mg, 0.12
25 mmol) en ácido acético (5 ml). Se agregó peróxido de hidrógeno (3 ml de solución en agua al 35%) y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue purificada directamente usando HPLC semi-preparativa. Las fracciones apropiadas fueron recolectadas y liofilizadas para dar el compuesto del título como un sólido blanco (74 mg).

30 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9.62 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.01 - 7.51 (m, 13H), 4.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.22 (s, 3H);
APCI-MS *m/z*: 604.9 [MH⁺].

Ejemplo 90

6-metil-5-(metilsulfinil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5 Se mezclaron cloruro de tributilestannilo (334 mg, 1 mmol) y metiltiolato de sodio (70 mg, 1 mmol) y se agitaron en acetonitrilo (20 ml) durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una columna corta de sílice. El filtrado fue evaporado y el residuo se disolvió en DMF (3 ml). Se agregaron 5-yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-

10 dihidropiridin-3-carboxamida (MP1, 590 mg, 1 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (50 mg, 0.1 mmol) y la mezcla se desgasificó mediante el burbujeo de argón a través de la solución, tiempo al cual fue calentada en un horno de microondas hasta 150 °C por 45 minutos. La mezcla de reacción fue filtrada y luego se aplicó directamente a HPLC preparativa. Las fracciones

15 apropiadas fueron recolectadas y evaporadas. Esto produjo 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-5-(metiltio)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida como un sólido blanco opaco (377 mg). Este material era suficientemente puro para elaboraciones posteriores. El compuesto metiltio (51 mg, 0.1 mmol) y peryodato de sodio (70 mg, 0.3 mmol) fueron mezclados en

20 metanol (10 ml) y se agregó agua (2 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche, tiempo al cual fue enfriada, filtrada a través de una columna corta de sílice y evaporada. El residuo fue sometido a HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas fueron recolectadas y liofilizadas para dar el compuesto del título como un sólido blanco (29 mg).

25

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9.77 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.01 - 7.69 (m, 6H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.78 (s, 1.4H), 2.77 (s, 1.6H), 2.08 (s, 1.4H), 2.08 (s, 1.6H);

APCI-MS *m/z*: 527.3 [MH⁺].

30

Ejemplo 91

6-metil-5-(metilsulfonil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

35 ~~Se~~ disolvió 6-metil-5-(metilsulfinil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 90, 51 mg, 0.1 mmol) en ácido acético (5 ml). Se añadió peróxido de hidrógeno (3 ml de

solución al 35% en agua) y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente usando HPLC semi-preparativa. Las fracciones apropiadas fueron recolectadas y liofilizadas para dar el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg).

5

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9.63 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.01 - 7.76 (m, 6H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.38 (s, 3H);

APCI-MS *m/z*: 542.9 [MH⁺].

10

Ejemplo 92

5-(bencilsulfinil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 90.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.96 - 7.65 (m, 6H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.19 (m, 5H), 4.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.54 (s, 1.5H), 1.54 (s, 1.5H);

20

APCI-MS *m/z*: 603.4 [MH⁺].

Ejemplo 93

25 5-(etilsulfinil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 90.

30

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9.77 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.01 - 7.74 (m, 6H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.63 - 4.57 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.06 - 2.79 (m, 2H), 2.07 (s, 1.5H), 2.06 (s, 1.5H), 1.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H);

APCI-MS *m/z*: 541.3 [MH⁺].

35

Ejemplo 94

Metil 3-({2-metil-5-({[4-(metilsulfonil)bencil]amino}carbonil)-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-il}sulfinil)propanoato

5 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 90.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9.76 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 0.5H), 8.68 (s, 0.5H), 7.98 - 7.71 (m, 6H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.63 - 4.57 (m, 2H), 3.60 (s, 1.5H),
10 3.59 (s, 1.5H), 3.27 - 3.01 (m, 5H), 2.84 - 2.61 (m, 2H), 2.06 (s, 3H);
APCI-MS *m/z*: 599.1 [MH⁺].

Ejemplo 95

5-(ciclohexilsulfinil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 90.

20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9.79 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.06 - 7.75 (m, 6H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.67 - 4.50 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.95 - 1.70 (m, 4H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.50 - 1.09 (m, 4H);
APCI-MS *m/z*: 595.1 [MH⁺].

25 Ejemplo 96

5-(ciclopropilsulfonil)-N-[4-(ciclopropilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

a) Ciclopropanosulfinato de sodio

30

El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido blanco, partiendo de cloruro de ciclopropanosulfonilo, usando un procedimiento sintético análogo al descrito en Helvetica Chimica Acta, vol. 86 (2003), 65-81.

35 RMN ¹H (CD₃OD): δ 1.87 (1H, tt, *J* 8.2, 5.0 Hz); 0.75 (2H, m; 0.61 (2H, m).

b) 5-(ciclopropilsulfonil)-N-[4-(ciclopropilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Una mezcla de N-[4-(ciclopropilsulfonil)bencil]-5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (MP28, 180.4 mg, 0.29 mmol), yoduro de cobre (I) (69.9 mg, 0.37 mmol), ciclopropanosulfonato de sodio (Ejemplo 96a, 75.4 mg, 0.59 mmol) y DMF (2 ml) se agitó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada y dividida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue lavada con agua, salmuera, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg, 7 %).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 9.60 (1H, t, J 5.8 Hz); 9.09 (1H, s); 7.90 - 7.76 (4H, m); 7.53 (1H, s); 7.49 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.44 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.69 (2H, m); 2.60 (1H, m); 2.42 (1H, m); 1.44 (2H, m); 1.33 (2H, m); 1.18 (2H, m); 1.02 (2H, m); 2.54 (3H, s);
APCI-MS m/z: 595.4 [MH⁺].

20 **Ensayo FRET de Elastasa Neutrófila Humana Neutralizada**

El ensayo usa Elastasa Neutrófila Humana (HNE) purificada del suero (Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R.J. et al., 1976, Biochemistry. 15, 836-841). La HNE fue almacenada en acetato de sodio 50 mM (NaOAc), cloruro de sodio 200 mM (NaCl), pH 5.5 con glicerol al 30% adicionado a -20 °C. El sustrato de proteasa usado fue Sustrato de Elastasa Fluorogénico V, MeOSuc-AAPV-AMC (Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M.J. et al., 1979, Anal. Biochem. 99, 53-64). El sustrato fue almacenado en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a -20 °C. Las adiciones del ensayo fueron las siguientes: Los compuestos de prueba y los controles se agregaron a placas de fondo plano de 96 pozos negros (Greiner 655076), 1 µL en 100% de DMSO, seguido por 30 µL de HNE en amortiguador de ensayo con 0.01% de detergente Triton (marca comercial) X-100. La constitución del amortiguador de ensayo era: Tris(hidroximetil)aminometano 100 mM (TRIS) (pH 7.5) y NaCl 500 mM. La enzima y los compuestos fueron incubados a temperatura ambiente por 15 minutos. Luego se agregaron 30 µl de sustrato en el amortiguador de ensayo. El ensayo fue incubado por 30 minutos a temperatura ambiente. Las

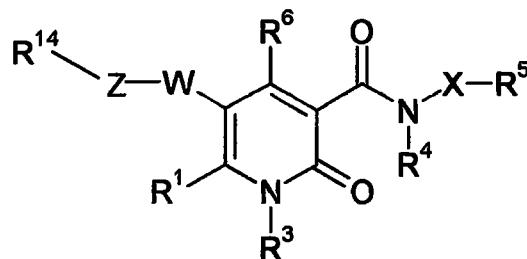
concentraciones de enzima HNE y sustrato durante la incubación fueron 1.7 nM y 100 µM, respectivamente. El ensayo fue entonces detenido mediante la adición de 60 µl de solución de detención (ácido acético 140 mM, monocloraacetato de sodio 200 mM, acetato de sodio 60 mM, pH 4.3). Se midió la fluorescencia en un instrumento Wallac 1420 Victor 2 a los ajustes: 5 Excitación 380 nm, Emisión 460 nm. Los valores de IC₅₀ se determinaron usando el ajuste de curva Xlfit usando el modelo 205.

10 Cuando se probaron en la selección anterior, los compuestos de los Ejemplos produjeron valores de IC₅₀ para inhibición de actividad de elastasa neutrófila humana de menos de 30 µM (micromolar), indicando que se espera que los compuestos de la invención posean propiedades terapéuticas útiles. Los resultados de las muestras se presentan en la siguiente Tabla:

Compuesto del	IC ₅₀ Inhibición de la Elastasa Neutrófila Humana (micromolar, µM)
Ejemplo 27	0.009
Ejemplo 49	0.004
Ejemplo 54	0.0005
Ejemplo 59	0.014
Ejemplo 86	0.045

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I)



(I)

en donde

R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

W representa S(O)_m en donde m representa un entero 0, 1 o 2;

Z representa un enlace sencillo, -CH₂- o -NR²⁵-;

R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno u OH o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ y un sistema de anillo de 3 a 10 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre; estando cada grupo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de fenilo, alcóxicarbonilo C₁-C₆, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido por uno o más átomos de F, alcoxi C₁-C₃ sustituido por uno o más átomos de F, NR¹²R¹³, C≡CR³⁰, CONR³¹R³², CHO, C₂-C₄ alcanoilo, S(O)_pR³³ y OSO₂R³⁴;

R¹² y **R¹³** representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo o alcanoilo C₂-C₆; o el grupo -NR¹²R¹³ junto representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR²⁶;

R³⁰ representa H, alquilo C₁-C₃, Si(CH₃)₃ o fenilo;

R³³ y **R³⁴** representan independientemente H o alquilo C₁-C₃; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de F;

R^6 representa H o F;

R^3 representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros
5 que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y
N; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente
seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxi C_1-C_6 , nitro,
metilcarbonilo, $NR^{35}R^{36}$, alquilo C_1-C_3 sustituido por uno o más átomos de F o
alcoxi C_1-C_3 sustituido por uno o más átomos de F;

10

R^{36} y R^{36} representan independientemente H o alquilo C_1-C_3 ; estando dicho
alquilo opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o más átomos de F;

R^4 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con al
15 menos un sustituyente seleccionado de fluoro, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 ;

X representa un enlace sencillo, O, NR^{24} o un grupo $-alquileo\ C_1-C_6-Y-$,
en donde Y representa un enlace sencillo, átomo de oxígeno, NR^{24} o $S(O)_w$; y
estando dicho alquileo opcionalmente adicionalmente sustituido por OH,
20 halógeno, CN, $NR^{37}R^{38}$, alcoxi C_1-C_3 , $CONR^{39}R^{40}$, SO_2R^{41} y $SO_2NR^{42}R^{43}$;

o R^4 y X están unidos juntos de forma que el grupo $-NR^4X$ junto representa
un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un
heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{44} ; estando dicho anillo
25 opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 o $NR^{45}R^{46}$; estando dicho alquilo
opcionalmente adicionalmente sustituido por OH;

ya sea R^6 representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de

- 30 i) fenoxi,
ii) fenilo,
iii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende al menos un
heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre,
iv) un anillo hidrocarbilo C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, o
35 v) un anillo de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que
comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de oxígeno,

$S(O)_r$ y NR^{20} , en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo,

o R^6 representa un sistema de anillo bicíclico en el cual los dos anillos son
 5 seleccionados independientemente de los sistemas de anillo monocíclicos definidos en ii), iii), iv) y v) anteriores, en donde los dos anillos están fusionados juntos, unidos directamente uno al otro o están separados uno del otro por un grupo enlazante seleccionado de oxígeno, $S(O)_t$ o alquileo C_1-C_6 que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos internos o terminales
 10 seleccionados de oxígeno, azufre y NR^{27} y que están opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo y alcoxi C_1-C_6 ,

estando el sistema de anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de oxígeno, CN, OH,
 15 alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, $NR^{47}R^{48}$, NO_2 , OSO_2R^{49} , CO_2R^{50} , $C(=NH)NH_2$, $C(O)NR^{51}R^{52}$, $C(S)NR^{53}R^{54}$, $SC(=NH)NH_2$, $NR^{55}C(=NH)NH_2$, $S(O)_vR^{21}$, $SO_2NR^{56}R^{57}$, C_1-C_3 alcoxi sustituido por uno o más átomos de F y alquilo C_1-C_3 sustituido por SO_2R^{58} o por uno o más átomos de F; estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente adicionalmente sustituido con al menos un
 20 sustituyente seleccionado de ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 y $-C(O)NR^{22}R^{23}$;

o R^6 también puede representar H;

25 R^{20} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 o alcoxycarbonilo C_1-C_6 ;

R^{21} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 ; estando dicho grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o
 30 más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, alcoxi C_1-C_3 y $CONR^{59}R^{60}$;

R^{37} y R^{38} representan independientemente H, alquilo C_1-C_6 , formilo o alcanoilo C_2-C_6 ;

35

R^{47} y R^{48} representan independientemente H, alquilo C_1-C_6 , formilo, alcanoilo C_2-C_6 , $S(O)_qR^{61}$ o $SO_2NR^{62}R^{63}$; estando dicho grupo alquilo

opcionalmente adicionalmente sustituido por halógeno, CN, alcoxi C₁-C₄ o CONR⁶⁴R⁶⁵;

5 R⁴¹ y R⁶¹ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

10 t es 0, 1 o 2;

w es 0, 1 o 2;

v es 0, 1 o 2;

15 R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³¹, R³², R³⁹, R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷², R⁷³, R⁷⁴ y R⁷⁵ cada uno representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R¹⁴ representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de CN, F, Cl, Br, CF₃, NO₂ y C≡CH.

25 3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, en donde Z representa un enlace sencillo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde R³ representa un grupo fenilo sustituido con un sustituyente trifluorometilo.

30 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁵ representa fenilo o piridinilo sustituido por -S(O)_vR²¹ en donde v representa el entero 2.

35 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁵ representa H.

7. Un compuesto de formula (I) como se definió en la Reivindicación 1 seleccionado de:

- N*-ciclopropil-5-[(4-metoxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
 5 dihidropiridin-3-carboxamida;
 2-oxo-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-
 1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 5-[(4-bromofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-
 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 10 5-[(2,4-dimetoxibencil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-
 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
 dihidropiridin-3-carboxamida;
N-{[5-(ciclopropilsulfonil)piridin-2-il]metil}-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-
 15 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 6-metil-5-(metilsulfinil)-*N*-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil}-2-oxo-1-[3-
 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
N-ciclopropil-5-[(3-metoxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
 dihidropiridin-3-carboxamida;
 20 *N*-ciclopropil-5-[(2-metoxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
 dihidropiridin-3-carboxamida;
 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-6-metil-2-oxo-1-[3-
 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-
 25 3-carboxamida;
 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-
 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 5-[(2-cianoetil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-
 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 30 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-ciclopropil-1-(3,5-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-
 dihidropiridin-3-carboxamida;
 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-6-metil-2-oxo-1-[3-
 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-*N*-{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-6-
 35 metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-diclorofenil)-*N*-{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-6-
 metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-diclorofenil)-*N*,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-6-metil-*N*-(2-morfolin-4-iletel)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-*N*,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-10 3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N*-ciclopropil-5-[(4-hidroxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluoromethil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-*N*-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 20 1-(3-cianofenil)-5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-metoxietil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-clorofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-5-[(4-metilfenil)sulfinil]-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 30 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-5-[(4-nitrofenil)sulfinil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfinil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 35 5-[[4-(acetilamino)fenil]sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

- 5-[(4-etilfenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-fluorofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-1-(3-metilfenil)-*N*-{[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-etil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-clorofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
- 10 dihidropiridin-3-carboxamida;
- N*-etil-5-[(4-fluorofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-fluorofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 5-[(4-bromofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-hidroxi-etil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(ciclopropilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-
- 20 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N*-metil-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N*-(cianometil)-5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-hidroxi-propil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-*N*-(2-morfolin-4-iletal)-2-oxo-1-[3-
- 30 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletal)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 35 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-propil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-*N*-(2-metoxipropil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 6-metil-5-(metilsulfonil)-*N*-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 2-oxo-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-(fenilsulfonil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfonil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
- 10 dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[[4-(acetilamino)fenil]sulfonil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-etilfenil)sulfonil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 5-[(4-cianofenil)sulfonil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(4-cianofenil)sulfonil]-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N*-[(3-ciclopropilisoxazol-5-il)metil]-6-metil-5-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 20 5-[(6-cianopiridin-3-il)sulfonil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-5-({4-[(trimetilsilil)ethinil]fenil}sulfinil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 5-[(4-etinilfenil)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-{[4-(feniletinil)fenil]sulfinil}-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-[(4-prop-1-in-1-ilfenil)sulfinil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 30 5-[(5-cianopiridin-2-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-({2-metil-5-(metilcarbamoil)-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-il}sulfinil)nicotinamida;
- 35 5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

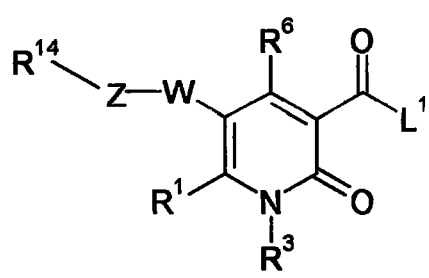
- 5-[(5-bromopiridin-2-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(5-cianopiridin-2-il)sulfinil]-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 5-[(5-bromopirimidin-2-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(6-bromopiridazin-3-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-[(6-cianopiridin-3-il)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 10 5-[(5-ciano-2-tienil)sulfinil]-*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-(1*H*-imidazol-2-ilsulfinil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 6-metil-5-[(metilamino)sulfonyl]-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-(anilinosulfonyl)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-5-[(2-morfolin-4-iletil)amino]sulfonyl-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 20 5-[(2-cianoetil)(metil)amino]sulfonyl-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-5-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)amino]sulfonyl-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-5-(morfolin-4-ilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-5-[(piridin-3-ilamino)sulfonyl]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- Ácido 2-metil-5-([4-(metilsulfonyl)bencil]amino)carbonil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-sulfónico;
- 30 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-5-(feniltio)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 35 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-5-(fenilsulfonyl)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

- 6-metil-5-(metilsulfinil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-5-(metilsulfonil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 5-(bencilsulfinil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-(etilsulfinil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- Metil 3-({2-metil-5-([4-(metilsulfonil)bencil]amino)carbonil}-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfinil)propanoato;
- 10 5-(ciclohexilsulfinil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-(ciclopropilsulfonil)-N-[4-(ciclopropilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 Y sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió en la reivindicación 1, que comprende,

20

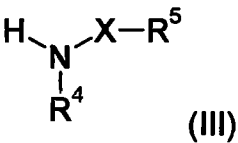
(a) la reacción de un compuesto de formula (II)



(II)

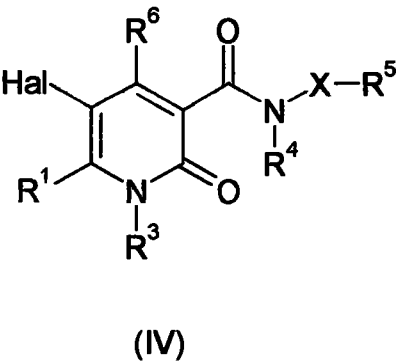
25 en donde L¹ representa un grupo saliente (tal como halógeno o hidroxilo) y R¹, R³, R⁶, R¹⁴, W y Z son como se definieron en la formula (I),

con un compuesto de formula



en donde X, R⁴ y R⁵ son como se definieron en la formula (I); o

- 5 (b) cuando W representa –S– y Z representa un enlace sencillo o –CH₂–, la reacción de un compuesto de formula (IV)



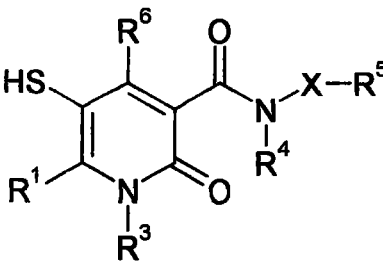
- 10 en donde Hal representa un átomo de halógeno y X, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron en la formula (I),

con un nucleófilo R¹⁴–Z–S–M en donde R¹⁴ y Z son como se definieron en la formula (I) y M representa un grupo organo-estaño o ácido organo borónico; o

- 15 (c) cuando W representa –S– y Z representa un enlace sencillo o –CH₂–, la reacción de un compuesto de formula (IV) en donde Hal representa un átomo de halógeno y X, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron en la formula (I),

- 20 con un tiol R¹⁴–Z–S–H en donde R¹⁴ y Z son como se definen en la formula (I) en la presencia de una sal de cobre (I); o

(d) cuando W representa –S– y Z representa un enlace sencillo o –CH₂–, la reacción de un compuesto de formula (V)



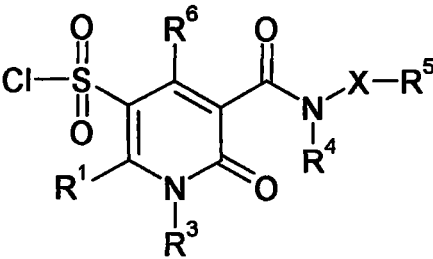
(V)

en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron en la formula (I),

- 5 con un electrófilo R¹⁴-Z-L² en donde L² representa un grupo saliente tal como halógeno y R¹⁴ y Z son como se definieron en la formula (I); o

(e) cuando W representa -SO₂- y Z representa -NR²⁵-, la reacción de un compuesto de formula (VI)

10



(VI)

en donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron en la formula (I),

- 15 con una amina R¹⁴-NHR²⁵ en donde R¹⁴ y R²⁵ son como se definieron en la formula (I); o

(f) cuando W representa un grupo sulfinilo (-S(O) -) o un grupo sulfonilo (-S(O)₂-), oxidar el compuesto correspondiente, en donde W representa un
20 grupo tio (-S -);

y opcionalmente después de (a), (b), (c), (d), (e) o (f) realizar uno o más de los siguientes:

- 25 • convertir el compuesto obtenido a un compuesto adicional de la invención

- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una
5 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 9 que comprende mezclar un compuesto de
10 formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.



No. 07-081299- -00000-0000

Fecha: 2007-08-09 16:12:10 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 60
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M. Neiva
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia